



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

# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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



**Учредитель и издатель:**  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Главный редактор:**

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

**Редакция:**

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

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

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Виктория Елисеєва,  
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 пред-  
назначено для медицинских и фармацевтических  
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-  
практического издания допускается без разме-  
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-  
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы  
не обязательно отражают точку зрения редакции.  
Воспроизведение материалов допускается в соот-  
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.  
Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 сентября 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© 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. Минуткин 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



**Founder and publisher:**  
REMEDIMUM 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.ΦC77-30814 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, Infor-  
mation 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. Repro-  
duction of materials is allowed under Creative  
Commons license (BY-NC-ND).

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

September 30, 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:**



**List of thematic issues of the journal**

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

## Главный редактор журнала:

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

## Главный редактор номера:

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

## Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, 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 П.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., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

**Свечников Е.В.**, д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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





## Editor in Chief of the Journal:

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

## Editor in Chief of the Issue:

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

## Editorial Review Board:

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

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

**G.G. Amaryan**, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar 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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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, Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

**V.P. 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.), Prof., Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Содержание

### Новости. Открытия и события ..... 7

#### Заболевания пищевода и желудка

- Дроздов В.Н., Халаиджева К.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Есакова Е.Ю.  
Значение препаратов висмута для повышения эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori* ..... 8
- Мозговой С.И., Гаус О.В., Ливзан М.А., Бордин Д.С., Рубцов В.А., Рыльская И.А.  
Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: молекулярные механизмы взаимосвязи. .... 16
- Бакулин И.Г., Топалова Ю.Г., Тихонов С.В., Павлова Н.В., Бакулина Н.В.  
Опросник «ГеФест» – новые возможности диагностики ГЭРБ и функциональной диспепсии ..... 28
- Минушкин О.Н., Зверков И.В., Масловский Л.В., Шулешова А.Г.  
Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка (5-летнее наблюдение) .... 42
- Маев И.В., Ткачёва О.Н., Машарова А.А., Андреев Д.Н., Овсепян М.А., Баркалова Е.В.  
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в пожилом возрасте: современное состояние проблемы ..... 48
- Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н., Алиева Н.А., Сейдалиева К.Л., Арбуханова А.Р., Алахвердиева М.А.,  
Магомедова З.М., Бийболатова Р.Г.  
Взаимосвязь поражений гастродуоденальной зоны и ишемической болезни сердца ..... 58
- Фоменко А.К., Маев И.В., Андреев Д.Н., Лямина С.В., Заборовский А.В., Зайратьянц О.В., Царегородцев С.В., Химица И.Н.  
Клиническая, серологическая и морфологическая характеристика хронического гастрита у пациентов с диспепсией:  
данные проспективного анализа городской популяции. .... 65
- Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Еременко Н.Н., Казаков Р.Е.  
Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски. .... 74
- Плотникова Е.Ю., Куцаева А.О., Никонова М.А.  
Хронический гастрит и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке – нередкое сочетание ..... 85
- Цуканов В.В., Карапетян А.М., Зуков Р.А., Тонких Ю.Л., Васютин А.В.  
Современные аспекты скрининга рака желудка ..... 90

#### Заболевания билиарной системы и печени

- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.  
Современные аспекты ведения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени ..... 96
- Красова Е.К., Ковалева Е.А., Оковитый С.В.  
Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор ..... 102
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А.  
Новый взгляд на классификацию желчнокаменной болезни ..... 118
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М., Ловицкий А.С.  
Фиброз печени как основной прогностический фактор хронических заболеваний печени и ключевая мишень фармакотерапии. .... 126
- Полунина Т.Е.  
Фитотерапия при хронических заболеваниях печени ..... 139
- Дичева Д.Т., Брехунец Р.М., Андреев Д.Н., Лебедева Е.Г., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Шабуров Р.И., Черёмушкин С.В., Маев И.В.  
Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в многопрофильных стационарах города Москвы  
в период с 2022 по 2024 г. .... 149

#### Заболевания кишечника

- Пахомова И.Г.  
Абдоминальная боль как основной симптом синдрома раздраженного кишечника: обоснование выбора отилония бромид ..... 156
- Генкель В.В., Зарипова Я.И., Случанко А.С., Лебедев Е.В., Пыхова Л.Р., Сумеркина В.А., Кузнецова А.С., Салашенко А.О.,  
Саенко А.А., Меркулова С.А., Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Шапошник И.И.  
Взаимосвязи активности воспалительных заболеваний кишечника с увеличением мелких плотных липопротеинов  
низкой плотности ..... 163
- Гончаренко А.Ю., Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю.  
Опыт и перспективы применения комбинированных энтеросорбентов в практике гастроэнтеролога ..... 171

#### Коморбидный пациент

- Полянская А.В., Чебышева С.Н., Корсунская И.М., Геппе Н.А., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Серая В.А.,  
Костина Ю.О., Борисова Е.В., Жолобова Е.С., Алексакова Н.В., Кузина М.Ю., Амбарцумова Я.Г.  
К вопросу о дифференциальной диагностике суставного синдрома: ювенильный идиопатический артрит  
и поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника ..... 182

## Content

### News, discoveries and events..... 7

#### Diseases of the esophagus and stomach

- Drozdov V.N., Khalaidzheva K.N., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B., Esakova E.Yu.  
The importance of bismuth preparations for increasing the effectiveness of therapy for *Helicobacter pylori* infection ..... 8
- Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Livzan M.A., Bordin D.S., Rubtsov V.A., Rylskaia I.A.  
Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: Molecular mechanisms of relationship..... 16
- Bakulin IG, Bakulina NV, Topalova YuG, Tikhonov SV, Pavlova NV.  
“GeFest” questionnaire: New diagnostic options for GERD and functional dyspepsia ..... 28
- Minushkin O.N., Zverkov I.V., Maslovskii L.V., Shuleshova A.G.  
Remote results of successful eradication *Helicobacter pylori* of patients with gastric ulcer (5-year follow-up) ..... 42
- Maev I.V., Tkacheva O.N., Masharova A.A., Andreev D.N., Ovsepiyan M.A., Barkalova E.V.  
Gastroesophageal reflux disease in the older patient: Status update on the problem ..... 48
- Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova Ja.N., Alieva N.A., Seydalieva K.L., Arbukhanova A.R., Alakhverdieva M.A.,  
Magomedova Z.M., Biybolatova R.G.  
The relationship between gastroduodenal lesions and coronary heart disease..... 58
- Fomenko A.K., Maev I.V., Andreev D.N., Lyamina S.V., Zaborovskiy A.V., Zayratyants O.V., Tsaregorodtsev S.V., Khimina I.N.  
Clinical, serological and morphological characterization of chronic gastritis in patients with dyspepsia:  
Data from a prospective urban population analysis..... 65
- Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Esakova E.Yu., Zhuravleva M.V., Eremenko N.N., Kazakov R.E.  
Pharmacological gastroprotection: Indications, possibilities and risks..... 74
- Plotnikova E.Yu., Kutsaeva A.O., Nikonorova M.A.  
Chronic gastritis and small intestinal bacterial overgrowth: Common comorbidities ..... 85
- Tsukanov V.V., Karapetyan A.M., Zukov R.A., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V.  
Modern aspects of gastric cancer screening..... 90

#### Liver diseases

- Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L.  
Modern aspects of management of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease..... 96
- Krasova E.K., Kovaleva E.A., Okovityi S.V.  
Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver damage: A systematic review ..... 102
- Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A.  
A new look at the classification of gallstone disease..... 118
- Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M., Lovitskiy A.S.  
Liver fibrosis as a major prognostic factor in chronic liver diseases and a key target for pharmacotherapy ..... 126
- Polunina T.E.  
Phytotherapy in chronic liver diseases ..... 139
- Dicheva D.T., Brekhunets R.M., Andreev D.N., Lebedeva E.G., Berezutskaya O.E., Golovkina N.L., Shaburov R.I., Cheremushkin S.V., Maev I.V.  
Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at Moscow multi-speciality hospitals from 2022 to 2024..... 149

#### Bowel disease

- Pakhomova I.G.  
Abdominal pain as the main symptom of irritable bowel syndrome: Rationale for the choice of otilonium bromide ..... 156
- Genkel V.V., Zaripova Ya.I., Sluchanko A.S., Lebedev E.V., Pykhova L.R., Sumerkina V.A., Kuznetsova A.S., Salashenko A.O.,  
Saenko A.A., Merkulova S.A., Khusainova G.M., Dolgushina A.I., Shaposhnik I.I.  
Relationships of inflammatory bowel disease activity with increases in small dense low-density lipoproteins ..... 163
- Goncharenko A.Yu., Vertkin A.L., Knorring G.Yu.  
Experience and prospects for the use of combination enterosorbents in the gastroenterologist's practice ..... 171

#### Comorbid patient

- Polyanskaya A.V., Chebysheva S.N., Korsunskaya I.M., Geppe N.A., Nikolaeva M.N., Afonina E.Yu., Seraya V.A., Kostina Yu.O.,  
Borisova E.V., Zholobova E.S., Aleksakova N.V., Kuzina M.Yu., Ambartsumova Ya.G.  
Towards the differential diagnosis of joint syndrome: Juvenile idiopathic arthritis and joint lesions in inflammatory bowel disease..... 182

# Значение препаратов висмута для повышения эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*

**В.Н. Дроздов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**К.Н. Халаиджева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, [Kseniyakhalaidzheva@mail.ru](mailto:Kseniyakhalaidzheva@mail.ru)

**С.Ю. Сереброва**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Н.Б. Лазарева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, [lazareva\\_n\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:lazareva_n_b@staff.sechenov.ru)

**Е.Ю. Есакова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, [demchenkova@mail.ru](mailto:demchenkova@mail.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

## Резюме

Висмут относится к группе тяжелых металлов, но обладает самой низкой среди них токсичностью, в том числе из-за слабой растворимости в водных и биологических средах. При этом соединения висмута являются перспективными для использования в медицине благодаря своей высокой биологической активности. Эти вещества находят применение в терапии различных заболеваний, включая онкологические, поскольку обладают антипролиферативной активностью (индуцируют апоптоз, ингибируют протеасомы, модулируют сигнальные пути). Для лечения инфекции *Helicobacter pylori* применяются лекарственные препараты в основном на основе висмута трикалия дицитрата, демонстрирующего высокую эффективность и низкую частоту резистентности к нему возбудителя. Проблемными аспектами применяемых при эрадикации *H. pylori* схем являются их эмпирический выбор при отсутствии рутинного персонализированного подхода к нему, низкий уровень контроля эрадикации рекомендованными для этой цели методами, чувствительность фармакодинамических эффектов компонентов схем к фармацевтическим свойствам друг друга и упомянутая резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам. Препараты на основе висмута трикалия дицитрата, обладающие собственной бактерицидной активностью, не зависящей от условий среды, несколькими механизмами действия, не индуцирующие известные пути развития резистентности, при применении в составе различных эрадикационных схем увеличивают их эффективность, не снижая переносимости. Основные результаты многочисленных клинических исследований подтверждают приведенные положения. Дополнительным преимуществом включаемых в лекарственные препараты соединений висмута является их гастропротективное действие, позволяющее расширить спектр показаний за счет патологии желудка, сопровождающейся образованием эрозивных и язвенных дефектов его слизистой оболочки (эрозивный гастрит, язвенная болезнь и др.), а также противодиарейный эффект, имеющий клиническое значение при синдроме раздраженного кишечника и функциональной диарее. Безопасность применения висмута трикалия дицитрата в низких дозах и при проведении коротких курсов подтверждена крупными метаанализами; серьезные побочные эффекты встречаются крайне редко и не связаны с нейротоксичностью. Представленный комплекс данных свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения и клинического применения висмута в противоопухолевой, антибактериальной и гастроэнтерологической практике.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, эрадикация *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, гастропротекция, эффективность, безопасность, Маастрихт VI

**Для цитирования:** Дроздов ВН, Халаиджева КН, Сереброва СЮ, Лазарева НБ, Есакова ЕЮ. Значение препаратов висмута для повышения эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2025;19(15):8–15. <https://doi.org/10.21518/ms2025-390>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The importance of bismuth preparations for increasing the effectiveness of therapy for *Helicobacter pylori* infection

**Vladimir N. Drozdov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Kseniya N. Khalaidzheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, [Kseniyakhalaidzheva@mail.ru](mailto:Kseniyakhalaidzheva@mail.ru)

**Svetlana Yu. Serebrova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Natalia B. Lazareva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, [lazareva\\_n\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:lazareva_n_b@staff.sechenov.ru)

**Elena Yu. Esakova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, [demchenkova@mail.ru](mailto:demchenkova@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia



**Abstract**

Bismuth belongs to the group of heavy metals, but it has the lowest toxicity among them, including due to its weak solubility in aqueous and biological media. At the same time, bismuth compounds are promising for use in medicine due to their high biological activity. These substances are used in the treatment of various diseases, including cancer, because they have anti-proliferative activity (induce apoptosis, inhibit proteasomes, modulate signaling pathways). For the treatment of *Helicobacter pylori* infection, drugs are used, mainly based on bismuth tricalcium dicitrate, which demonstrates high efficacy and a low incidence of resistance to the pathogen. Problematic aspects used in *H. eradication pylori* schemes are their empirical choice in the absence of a routine personalized approach to it, a low level of eradication control by the methods recommended for this purpose, the sensitivity of the pharmacodynamic effects of the scheme components to the pharmaceutical properties of each other, and the mentioned resistance of the pathogen to antibacterial drugs. Preparations based on bismuth tricalcium dicitrate, which have their own bactericidal activity independent of environmental conditions, several mechanisms of action that do not induce known pathways of resistance development, when used as part of various eradication regimens, increase their effectiveness without reducing tolerability. The main results of numerous clinical studies confirm these statements. An additional advantage of bismuth compounds included in medicinal preparations is their gastroprotective effect, which makes it possible to expand the range of indications due to gastric pathology, accompanied by the formation of erosive and ulcerative defects of its mucous membrane (erosive gastritis, peptic ulcer, etc.), as well as an antidiarrhoeal effect, which is of clinical importance in irritable bowel syndrome and functional diarrhea. The safety of using bismuth tricalcium dicitrate in low doses and during short courses has been confirmed by large meta-analyses; serious side effects are extremely rare and are not associated with neurotoxicity. The presented set of data indicates the prospects for further study and clinical use of bismuth in antitumor, antibacterial and gastroenterological practice.

**Keywords:** bismuth tricalcium dicitrate, eradication of *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, gastroprotection, efficacy, safety, Maastricht VI

**For citation:** Drozdov VN, Khalaidzheva KN, Serebrova SYu, Lazareva NB, Esakova EYu. The importance of bismuth preparations for increasing the effectiveness of therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-390>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Висмут (нем. *Wismut*; лат. *Bismuthum*), Bi, в обычных условиях представляет собой блестящий серебристый с розоватым оттенком металл, имеющий атомную массу 208,980 и располагающийся в периодической системе химических элементов Менделеева под номером 83. Висмут и его соединения считаются относительно безопасными для человека, что делает их особенно привлекательными для медицинского применения. Низкая токсичность объясняется, в частности, их нерастворимостью в водных растворах и биологических жидкостях [1].

Соединения висмута используются в различных медицинских технологических процессах, например, в качестве катализаторов при синтезе противоопухолевых молекул [2], кортикостероидов [3, 4], противосудорожных препаратов [5].

Важная область использования соединений висмута – противоопухолевая терапия. Описано, что комплексы дитиокарбамата висмута (III) обладают антипролиферативной активностью и ингибируют протеасомы при эстроген-положительном раке молочной железы [6]. Наночастицы висмута (Bi NP) оказывают цитотоксическое действие на клеточную линию аденокарциномы толстой кишки человека HT-29 [7]. Также в качестве агента для лечения колоректального рака изучалось соединение органовисмута (III), которое показало свое активирующее воздействие на сигнальный путь NRF2 с гибелью клеток опухоли [8]. Опубликованы данные об избирательной цитотоксичности трис[2-(N,N)-диметиламинометил]фенил]-бисму-

тана (TDPBi) в отношении сосудистых эндотелиальных клеток, что может быть применимо в противосудистой терапии рака [9]. Активно исследуется противоопухолевая активность Bi NP в отношении клеток рака поджелудочной железы [10], рака легких [11], рака молочной железы [12]. Кроме того, молекулы висмута используют в качестве альфа-излучателей в таргетной терапии злокачественных новообразований [13].

Помимо упомянутых собственных противоопухолевых свойств соединений висмута, имеются сведения об их способности снижать побочные эффекты других применяемых в онкологии препаратов. Н. Jiang et al. сообщают о снижении нефротоксичности цисплатина после предварительной обработки цитратом висмута-цинка (BiZn). Добавление перорального BiZn у мышей, получавших цисплатин, значительно снизило уровни азота мочевины и креатинина в крови по сравнению с группой, получавшей цисплатин, а лечение высокой дозой цисплатина с BiZn при сравнении с высокой дозой только цисплатина, значительно увеличило выживаемость мышей [14]. Вероятно, это происходит за счет индукции синтеза глутатиона и усиления висмутом секвестрации цисплатина в везикулы и включения в наночастицы висмута и серы [15].

Описано влияние селенида висмута (Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>) на течение болезни Альцгеймера (БА). Использование малых молекул Bi<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> приводило к ингибированию образования фибрилл амилоида-β, что является основной терапевтической стратегией при этой патологии [16].

Проводились исследования антибактериальных эффектов соединений данного металла. Были синтезированы

и охарактеризованы гомо- и гетеролептические висмут(III)-флавонолятные комплексы с различными замещенными флавонолами. Гетеролептические комплексы показали высокую активность против грамположительных бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы, такие как метициллинрезистентный золотистый стафилококк и ванкомицин-резистентные энтерококки. В отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, активность была ниже [17]. Также описана антибактериальная активность и других производных: салицилатных и пиразолиновых комплексов висмута(III) [18], висмута и норфлоксацина [19], трипиразолилаты висмута(III) [20] и многие другие.

### ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Важную роль соединения висмута играют в лечении пациентов гастроэнтерологического профиля. Прежде всего это касается инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Согласно данным исследований, распространенность *H. pylori* среди населения Земли составляет около 50% [21]. В 2023 г. Y. Li et al. опубликовали метаанализ, по данным которого на 2011–2022 гг. в мире было инфицировано 43,1% людей. Отмечается тенденция к снижению численности носителей *H. pylori* по сравнению с 1980–1990 гг., когда она составляла 58,2% [22]. Было проведено исследование распространенности инфекции *H. pylori* среди людей, обратившихся в амбулаторные учреждения России и выполнивших <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест (УДТ) в 2017 и 2019 гг. Наиболее высокая инфицированность отмечалась в Южном (54,9%) и Северо-Кавказском (45,1%) федеральных округах. Менее всего инфекция была распространена в возрастной группе до 18 лет (20,2%), а более всего – в группе от 41 до 50 лет (43,9%); общее количество обследованных лиц составило 19 875 человек [23].

*H. pylori* является наиболее частой причиной развития хронического атрофического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка [24, 25]. Так, согласно данным исследований, возможен регресс MALT-лимфомы низкой степени злокачественности в 60–80% случаев на фоне эрадикации *H. pylori* [26–28]. В 2000 г. опубликованы данные одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором проводилось наблюдение за 3100 ближайшими родственниками пациентов с раком желудка. Показано, что проведение эрадикации *H. Pylori* снижало риск развития рака желудка в данной группе [29]. В 2024 г. Kai-Feng Pan et al. провели кластерное рандомизированное контролируемое исследование, которое показывает, что массовый скрининг *H. pylori* и ее эрадикация могут снизить заболеваемость раком желудка, что в свою очередь еще раз подтверждает роль этой бактерии в патогенезе хронического атрофического гастрита и аденокарциномы желудка [30]. Сейчас отмечается постепенное снижение распространенности язвенной болезни желудка и ДПК вместе со снижением инфицированности *H. pylori* во многих странах мира [31–33].

С момента публикации консенсусного документа Маастрихт IV диагностика и последующая антихеликобактерная терапия признаются необходимыми при достаточно большом количестве патологических состояний: у пациентов с типичными симптомами диспепсии, с отягощенной наследственностью или установленным диагнозом онкологических заболеваний желудка, с установленным диагнозом язвенной болезни желудка, атрофического гастрита, с необъяснимой железодефицитной анемией, с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), с дефицитом витамина B12, с планирующимся длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или ингибиторов протонной помпы (ИПП) [21].

Эксперты Маастрихт VI сообщают о снижении эффективности стандартной тройной терапии, включающей ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол, до 70% и не рекомендуют ее применение без тестирования на чувствительность в таких регионах. Квадротерапия с препаратами висмута демонстрирует эффективность >85%, особенно при резистентности к кларитромицину и метронидазолу и является предпочтительной в этом случае [21].

Согласно данным клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации, в качестве терапии первой линии с высоким процентом успешной эрадикации рекомендовано применение ИПП, 2 антибиотиков (кларитромицин и амоксициллин или тетрациклин и метронидазол) и висмута трикалия дицитрата в течение 14 дней [34]. Согласно данным европейского регистра по лечению *H. pylori*, добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата способно увеличить эффективность эрадикации более 90% [35]. Эффективность терапии возрастает в том числе за счет снижения устойчивости к кларитромицину [36].

Проблемными аспектами применяемых при эрадикации *H. pylori* схем являются их эмпирический выбор при отсутствии рутинного персонализированного подхода к нему, низкий уровень контроля эрадикации рекомендованными для этой цели методами в реальной клинической практике. Кроме того, известна чувствительность фармакодинамических эффектов компонентов схем к фармацевтическим свойствам друг друга. Так, известно, что кларитромицин является кислотонеустойчивым лекарственным препаратом, разрушающимся в кислой среде желудка до неактивных дериватов декладинозила кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикетала [37]. Во избежание этого эффекта применяются ИПП, которые в реальной практике могут не снижать должным образом интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, в частности, вследствие применения при их изготовлении кишечнорастворимых оболочек с некачественными pH-чувствительными полимерами (в основном, это сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата или гипромеллозы фталат) [38].

Проблему также составляет упомянутая резистентность возбудителя к антибактериальным средствам. Препараты на основе висмута трикалия дицитрата,

обладающие собственной бактерицидной активностью, не зависящей от условий среды, несколькими механизмами действия, не индуцирующие известные пути развития резистентности, при применении в составе различных эрадикационных схем увеличивают их эффективность, не снижая переносимости.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТА И ПРЕИМУЩЕСТВА ВЫБОРА

Согласно имеющимся данным, коллоидный субцитрат висмута, который также принято называть висмута трикалия дицитрат (ВТД), образует на поверхности гликопротеин-висмутовые комплексы, благодаря которым происходит стабилизация слизистого слоя и увеличение сопротивления к обратной диффузии ионов водорода. Данная реакция является зависимой от pH и происходит при его значении менее 4 [39, 40]. Было установлено, что при нейтральных показателях pH соединение находится в коллоидном состоянии, а при снижении pH образуется висмута хлорокись и цитрат висмута; они могут оседать и на поверхности дефекта слизистой оболочки желудка, формируя защитное покрытие, которое препятствует агрессивному воздействию соляной кислоты, тем самым способствуя более быстрому заживлению дефектов слизистой оболочки. Наиболее оптимальными значениями для образования висмута хлорокиси и цитрата висмута является pH 2,5–3,5, что приближено к характеристикам желудочного содержимого [40].

ВТД обратимо ингибирует активность пепсина при низких значениях pH и теряет свое ингибирующее действие при pH 4,0 и более. Предполагается, что отрицательно заряженные соли висмута связываются с положительно заряженными участками пепсина, инактивируя его. Также ВТД стимулирует выработку простагландина E2 и секрецию бикарбонатов, что способствует защите слизистой оболочки желудка [41–43].

В условиях кислой среды цитрат висмута связывает и концентрирует эндогенный эпидермальный фактор роста (EGF) в области язвенного дефекта. Это способствует ускорению процессов заживления и регенерации тканей путем стимуляции эпителизации и репаративного роста клеток [44].

Еще одним известным свойством препаратов висмута, в том числе ВТД, является их бактерицидное действие в отношении множества микроорганизмов при отсутствии у них природной и приобретенной резистентности [45].

ВТД при монотерапии инфекции *H. pylori* неэффективен, но при его включении в схемы лечения, содержащие антибиотики, он способен повысить уровень эрадикации на 20–30% и более даже при наличии резистентности к какому-либо антибиотику. Механизм противомикробного действия препаратов висмута окончательно не определен и, по-видимому, является многофакторным. Одним из таких факторов считают вызываемый данным представителем группы тяжелых металлов дефицит железа (за счет угнетения активности транспортных энзимов и способности микробного ферритина связывать железо),

являющегося кофактором множества энзимов, ответственных за метаболические и синтетические процессы в клетке *H. pylori* [46, 47].

Соединения висмута влияют на адгезию *H. pylori* к клеткам эпителия, ингибируют F1-АТФазу, – фермента, участвующего в энергетическом метаболизме бактерий, а также разрушают стенку бактерий с образованием комплексов-депозитов на их стенке и в периплазматическом пространстве [48–50]. Токсичность соединений висмута обусловлена, кроме того, способностями ингибировать уреазу (в том числе за счет связывания висмутом апо-уреазы и блокирования ее связывания с никелем), каталазу и липазу, подавлять метаболизм глюкозы, жирных кислот, синтез АТФ, предотвращать пенетрацию протонов внутрь *H. pylori*, необходимую для стимуляции активности уреазы [47, 51, 52].

Таким образом, препараты висмута при патологии, связанной с образованием язв и эрозий в желудке, могут применяться как эффективное гастропротективное средство, а преимуществами включения их в состав эрадикационных схем является самостоятельное бактерицидное действие в отношении *H. pylori* с низким риском развития резистентности и способность повышать эффективность других антибактериальных препаратов.

Еще одной проблемой успешности эрадикации является резистентность к кларитромицину. В 2024 г. опубликован систематический обзор, где A. Reum Choe et al. проанализировали 15 исследований, включавших в себя 2506 человек, и пришли к выводу, что схемы эрадикации, содержащие препараты висмута, были более успешными в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [53]. Более ранние систематические обзоры также акцентируют внимание на превосходстве терапии с добавлением висмута [36, 54, 55].

В успешности эрадикации важную роль играет комплаентность пациента. Необходимость приема большого количества таблеток в течение 14 дней, а также присутствие побочных эффектов нередко приводят к прерыванию схемы лечения и формированию резистентности к антибиотикам. Схемы эрадикационной терапии, содержащие препараты висмута, показали схожую эффективность при приеме в течение 10 дней в сравнении с 14 днями приема, а также меньшее количество побочных эффектов, что может значительно повысить комплаентность пациентов в лечении [55, 56].

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Низкая растворимость соединений висмута в нейтральных средах растворения, в том числе в биологических жидкостях, играет ключевую роль в их низкой токсичности, несмотря на его соседство в группе тяжелых металлов с мышьяком, сурьмой, свинцом и оловом [57]. Тот факт, что соединения висмута практически нетоксичны даже в больших дозах в отношении клеток макроорганизма, но высокотоксичны в отношении клеток *H. pylori* и ряда других возбудителей, по-видимому, является следствием низкой абсорбции в желудочно-кишечном тракте,

а также способностью ионов данного металла стимулировать образование глутатиона, образовывать связь с тиоловыми группами этого трипептида и вместе с ним с помощью белка множественной лекарственной устойчивости выводиться из клеток / организма или секвестрироваться в перинуклеарные вакуоли. *H. pylori* глутатион не образует, таким образом, у микроорганизма отсутствуют механизмы детоксикации соединений висмута [58].

Систематический обзор и метаанализ 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием 4 763 пациентов показал, что применение препаратов висмута с целью эрадикации *H. pylori* безопасно и хорошо переносится. Серьезные побочные эффекты, такие как смерть или нейротоксичность, не были зафиксированы в исследованиях. Единственный побочный эффект, который наблюдался часто, – это темный цвет стула. Тошнота, диарея, головокружение встречались с одинаковой частотой у пациентов, получавших содержащую и не содержащую висмут терапию. Современные схемы применения ВТД (1–2 нед., низкие дозы) считаются безопасными и эффективными для эрадикации инфекции *H. pylori* [59].

Одним из представителей ВТД является производимый в Российской Федерации препарат Витридинол® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие в своем составе 120 мг оксида висмута и выпускаемые в пачках по 56 и 112 штук. ВТД входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и производственные мощности отечественных производителей позволяют полностью обеспечить качественными препаратами на основе этого соединения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями пищеварительного тракта. Витридинол®, в отличие от множества других ЛП, выпускаемых в Российской Федерации, производится с применением отечественной фармацевтической субстанции.


Современные методы производства соединений висмута, описанные в исследовании Ю.М. Юхина и др. в 2025 г., включают синтез из высокочистого цитрата висмута или технического металлического висмута с последующей очисткой и кристаллизацией. Эти методы обеспечивают высокую чистоту субстанции, соответствие фармакопейным стандартам и снижение себестоимости. Витридинол® демонстрирует эффективность, сравнимую с зарубежными аналогами, что способствует импортозамещению [60].

Кроме того, Л.Г. Бутова и др. в 2015 г. определили более высокую антибактериальную активность Витридинола® при сравнении с зарубежным висмутосодержащим препаратом в отношении условно-патогенных бактерий *in vitro*, что связано с иной технологией производства активного вещества с синтезом наночастиц сверхмалых

размеров, что придает им особые физико-химические свойства [61].

Развитие отечественного производства лекарственных препаратов – это не просто вопрос экономической выгоды, но и важнейший элемент обеспечения национального суверенитета и безопасности страны. В условиях современных вызовов, глобальной нестабильности, санкционного давления и угрозы разрыва международных цепочек поставок зависимость от импортных медикаментов становится уязвимостью, которая может поставить под угрозу здоровье и жизнь миллионов граждан. Согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г., утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 07.06.2023 №1495-р (ред. от 21.10.2024), ее целью является «обеспечение на территории Российской Федерации производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, обладающих конкурентоспособностью на внутреннем и внешнем рынках, для удовлетворения потребности системы здравоохранения Российской Федерации и реализации экспортного потенциала фармацевтической промышленности». Соответствие препарата Витридинол® основным положениям данной стратегии поддерживается компетенциями и авторитетом разработчиков и производителей субстанции и готовой лекарственной формы (ФГБУ науки «Институт химии твердого тела и механохимии» Сибирского отделения РАН (ИХТТМ СО РАН), Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)), а с точки зрения потребителя, немаловажным свойством препарата является его сравнительно невысокая розничная цена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ современных данных убедительно свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале препаратов висмута. Многофакторный механизм действия ВТД, включающий прямое бактерицидное воздействие на *H. pylori*, ингибирование ключевых бактериальных ферментов, гастропротективный и противовоспалительный эффекты, делает его незаменимым компонентом современных эрадикационных схем. Развитие отечественного производства высококачественных препаратов ВТД, таких как Витридинол®, соответствующего международным стандартам, является важным шагом в обеспечении национальной лекарственной безопасности и импортозамещения в рамках стратегических задач здравоохранения Российской Федерации. 

Поступила / Received 19.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2025

Принята в печать / Accepted 15.08.2025

## Список литературы / References

1. Федоров ПИ. Висмут. В: Кнунянц ИЛ (ред.). *Химическая энциклопедия: в 5 т.* М.: Советская энциклопедия; 1988. Т. 1, с. 379–380.
2. Matias M, Campos G, Santos AO, Falcão A, Silvestre S, Alves G. Potential antitumoral 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones: synthesis, *in vitro* biological evaluation and QSAR studies. *RSC Adv.* 2016;6:84943–84958. <https://doi.org/10.1039/C6RA14596E>.
3. Pinto RM, Salvador JA, Le Roux C, Paixão JA. Bismuth(III) triflate-catalyzed direct conversion of corticosteroids into highly functionalized 17-ketosteroids by cleavage of the C17-dihydroxyacetone side chain. *J Org Chem.* 2009;74(21):8488–8491. <https://doi.org/10.1021/jo9018478>.
4. Pinto RMA, Salvador JAR, Le Roux C, Carvalho RA, Beja AM, Paixão JA. Bismuth(III) triflate-catalyzed rearrangement of 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxy-20-



- oxosteroids. Synthesis and structural elucidation of new 16 $\alpha$ -substituted 17 $\alpha$ -alkyl-17 $\beta$ -methyl- $\Delta$ 13-18-norsteroids. *Tetrahedron*. 2009;65(31):6169–6178. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.043>.
5. Matias M, Campos G, Silvestre S, Falcão A, Alves G. Early preclinical evaluation of dihydropyrimidin(thi)ones as potential anticonvulsant drug candidates. *Eur J Pharm Sci*. 2017;102:264–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.014>.
  6. Chan PF, Ang KP, Hamid RA. A bismuth diethyldithiocarbamate compound induced apoptosis via mitochondria-dependent pathway and suppressed invasion in MCF-7 breast cancer cells. *Biomaterials*. 2021;34(2):365–391. <https://doi.org/10.1007/s100534-021-00286-0>.
  7. Shakibaie M, Forootanfar H, Ameri A, Adeli-Sardou M, Jafari M, Rahimi HR. Cytotoxicity of biologically synthesised bismuth nanoparticles against HT-29 cell line. *IET Nanobiotechnol*. 2018;12(5):653–657. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0295>.
  8. Iuchi K, Tasaki Y, Shirai S, Hisatomi H. Upregulation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 protein level in the human colorectal adenocarcinoma cell line DLD-1 by a heterocyclic organobismuth(III) compound: Effect of organobismuth(III) compound on NRF2 signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020;125:109928. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109928>.
  9. Fujiwara Y, Mitani M, Yasuie S, Kurita J, Kaji T. An Organobismuth Compound that Exhibits Selective Cytotoxicity to Vascular Endothelial Cells in Vitro. *J Health Sci*. 2005;51(3):333–340. <http://doi.org/10.1248/jhs.51.333>.
  10. Cabral-Romero C, Hernández-Delgadillo R, Nakagoshi-Cepeda SE, Sánchez-Najera RI, Escamilla-García E, Solís-Soto JM et al. Antimicrobial and antitumor activities of an alginate-based membrane loaded with bismuth nanoparticles and cetylpyridinium chloride. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2024;22:22808000241236590. <https://doi.org/10.1177/22808000241236590>.
  11. García-Cuellar CM, Hernández-Delgadillo R, Torres-Betancourt JA, Solís-Soto JM, Meester I, Sánchez-Pérez Y et al. Cumulative antitumor effect of bismuth lipophilic nanoparticles and cetylpyridinium chloride in inhibiting the growth of lung cancer. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2023;21:22808000231161177. <https://doi.org/10.1177/22808000231161177>.
  12. Hernandez-Delgadillo R, García-Cuellar CM, Sánchez-Pérez Y, Pineda-Aguilar N, Martínez-Martínez MA, Rangel-Padilla EE et al. In vitro evaluation of the antitumor effect of bismuth lipophilic nanoparticles (BisBAL NPs) on breast cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6089–6097. <https://doi.org/10.2147/IJN.S179095>.
  13. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol*. 2012;33(3):573–590. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0286-y>.
  14. Chan S, Wang R, Man K, Nicholls J, Li H, Sun H, Chan GC. A Novel Synthetic Compound, Bismuth Zinc Citrate, Could Potentially Reduce Cisplatin-Induced Toxicity Without Compromising the Anticancer Effect Through Enhanced Expression of Antioxidant Protein. *Transl Oncol*. 2019;12(5):788–799. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.02.003>.
  15. Jiang H, Hong Y, Fan G. Bismuth Reduces Cisplatin-Induced Nephrotoxicity Via Enhancing Glutathione Conjugation and Vesicular Transport. *Front Pharmacol*. 2022;13:887876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.887876>.
  16. Peng J, Xiong Y, Lin Z, Sun L, Weng J. Few-layer bismuth selenides exfoliated by hemin inhibit amyloid- $\beta$ 1-42 fibril formation. *Sci Rep*. 2015;5:10171. <https://doi.org/10.1038/srep10171>.
  17. Burke KJ, Stephens LJ, Werrett MV, Andrews PC. Bismuth(III) Flavonolates: The Impact of Structural Diversity on Antibacterial Activity, Mammalian Cell Viability and Cellular Uptake. *Chemistry*. 2020;26(34):7657–7671. <https://doi.org/10.1002/chem.202000562>.
  18. Solanki JS, Thapak TR, Bhardwaj A, Tripathi UN. Synthesis, structural characterization, and *in vitro* antimicrobial properties of salicylate and pyrazoline complexes of bismuth(III). *J Coord Chem*. 2011;64(2):369–376. <https://doi.org/10.1080/00958972.2010.543458>.
  19. Shaikh AR, Giridhar R, Yadav MR. Bismuth-norfloxacin complex: synthesis, physicochemical and antimicrobial evaluation. *Int J Pharm*. 2007;332(1-2):24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.037>.
  20. Ripathi UN, Siddiqui A, Solanki JS, Ahmad MS, Bhardwaj A, Thapak TR. Synthesis, Spectral Characterization, and Antimicrobial Activity of Arsenic(III) and Bismuth(III) tri[3(2'-hydroxyphenyl)-5-(4-substituted phenyl)pyrazolines]. *Turk J Chem*. 2009;33(2):257–266. <https://doi.org/10.3906/kim-0806-3>.
  21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
  22. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–564. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5).
  23. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. <https://doi.org/10.1111/hel.12924>.
  24. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175–1186. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020542>.
  25. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
  26. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342(8871):575–577. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91409-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91409-f).
  27. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1345–1353. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji277>.
  28. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1086–1093. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn760>.
  29. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med*. 2020;382(5):427–436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>.
  30. Pan KF, Li WQ, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Zhang Y et al. Gastric cancer prevention by community eradication of *Helicobacter pylori*: a cluster-randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(11):3250–3260. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03153-w>.
  31. Yamamichi N, Yamaji Y, Shimamoto T, Takahashi Y, Majima K, Wada R et al. Inverse time trends of peptic ulcer and reflux esophagitis show significant association with reduced prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Ann Med*. 2020;52(8):506–514. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1782461>.
  32. Azhari H, King JA, Coward S, Windsor JW, Ma C, Shah SC et al. The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease Is Decreasing Since the Turn of the 21<sup>st</sup> Century: A Study of the Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1419–1427. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001843>.
  33. Jiang JX, Liu Q, Mao XY, Zhang HH, Zhang GX, Xu SF. Downward trend in the prevalence of *Helicobacter pylori* infections and corresponding frequent upper gastrointestinal diseases profile changes in Southeastern China between 2003 and 2012. *Springerplus*. 2016;5(1):1601. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3185-2>.
  34. Ивашкин ВТ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Козлов РС, Шептулин АА и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
  35. Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, Drapkina OM, Kozlov RS, Sheptulin AA et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>.
  36. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>.
  37. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. <https://doi.org/10.1111/hel.12565>.
  38. Manani RO, Abuga KO, Chepkwony HK. Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya. *Sci Pharm*. 2017;85(2):20. <https://doi.org/10.3390/scipharm85020020>.
  39. Сereброва СЮ, Кургузова ДО, Красных ЛМ, Василенко ГФ, Демченкова ЕЮ, Ленкова НИ и др. Кинетика высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм разных производителей. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(10):37–45. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-10-37-45>.
  40. Serebrova SYu, Kurguzova DO, Krasnykh LM, Vasilenko GF, Demchenkova YeYu, Lenkova NI et al. Kinetics of the omeprazole release from enteric dosage forms of different manufacturers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(10):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2023-57-10-37-45>.
  41. Tasman-Jones C, Maher C, Thomsen L, Lee SP, Vanderwee M. Mucosal defences and gastroduodenal disease. *Digestion*. 1987;37(Suppl 2):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3622945/>

40. Lee SP. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982;80:17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6962540>.
41. Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. II. Interaction with pepsin. *Pharmacology.* 1993;47(2):141–144. <https://doi.org/10.1159/000139089>.
42. Hall DW. Review of the modes of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;157:3–22. <https://doi.org/10.3109/00365528909091043>.
43. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, Drozdowicz D. Studies on the gastroprotective and ulcer-healing effects of colloidal bismuth subcitrate. *Digestion.* 1987;37(Suppl 2):8–15. <https://doi.org/10.1159/000199553>.
44. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha Z, Bielanski W, Brzozowski T, Drozdowicz D. Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats. *Gut.* 1988;29(7):894–902. <https://doi.org/10.1136/gut.29.7.894>.
45. Лазебник ЛБ, Васильев ЮВ (ред.). VIII съезд научного общества гастроэнтерологов России. Стандарты диагностики и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori* (третье московское соглашение, 04.02.05 С дополнениями, принятыми 06.03.08 на VIII съезде научного общества гастроэнтерологов России) Москва, 2008 г. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;(3):130–134. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mvlyin>. Lazebnik LB, Vasiliev YuV (eds.). VIII Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Standards for the diagnosis and treatment of acid-related diseases, including those associated with *Helicobacter pylori* (Third Moscow Agreement, February 4, 2005, with amendments adopted on March 6, 2008, at the VIII Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia). Moscow, 2008. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008;(3):130–134. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mvlyin>.
46. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):1983–1988. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.1983-1988.2004>.
47. Han B, Zhang Z, Xie Y, Hu X, Wang H, Xia W. Multi-omics and temporal dynamics profiling reveal disruption of central metabolism in *Helicobacter pylori* on bismuth treatment. *Chem Sci.* 2018;9(38):7488–7497. <https://doi.org/10.1039/c8sc01668b>.
48. Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit *Helicobacter pylori* F1-ATPase. *Pharmacology.* 1995;50(5):333–337. <https://doi.org/10.1159/000139299>.
49. Roghani HS, Massarrat S, Pahlwanzadeh MR, Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(7):709–712. <https://doi.org/10.1097/00042737-199907000-00004>.
50. Ge ZZ, Zhang DZ, Xiao SD, Chen Y, Hu YB. Does eradication of *Helicobacter pylori* alone heal duodenal ulcers? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(1):53–58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00673.x>.
51. Li HM, Yang JC. Bismuth-Containing Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother.* 2016;1:113. <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2016/113>.
52. Wang Y, Hu L, Xu F, Quan Q, Lai YT, Xia W et al. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. *Chem Sci.* 2017;8:4626. <https://doi.org/10.1039/C7SC00766C>.
53. Reum Choe A, Tae CH, Choi M, Shim KN, Jung HK. Systematic Review and Meta-Analysis: Bismuth Enhances the Efficacy for Eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2024;29(5):e13141. <https://doi.org/10.1111/hel.13141>.
54. Han Z, Li Y, Kong Q, Liu J, Wang J, Wan M et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2022;27(6):e12930. <https://doi.org/10.1111/hel.12930>.
55. Ding YM, Li YY, Liu J, Wang J, Wan M, Lin MJ et al. The cure rate of 10-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication is equivalent to 14-day: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2023;23(4):1033–1043. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00953-7>.
56. Duan M, Kong Q, Wang H, Li Y. Optimal Duration of Bismuth-Containing Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter.* 2024;29(5):e13144. <https://doi.org/10.1111/hel.13144>.
57. Salvador JA, Figueiredo SA, Pinto RM, Silvestre SM. Bismuth compounds in medicinal chemistry. *Future Med Chem.* 2012;4(11):1495–1523. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.95>.
58. Hong Y, Lai YT, Chan GC, Sun H. Glutathione and multidrug resistance protein transporter mediate a self-propelled disposal of bismuth in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11):3211–3216. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421002112>.
59. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7361–7370. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.7361>.
60. Юхин ЮМ, Щербakov ВП, Коледова ЕС, Трубин МЮ. Получение фармацевтической субстанции висмута трикалия дицитрата. *Химико-фармацевтический журнал.* 2025;59(4):37–44. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-4-37-44>. Yukhin YuM, Shcherbakov VP, Koledova ES, Trubin MYu. Obtaining the pharmaceutical substance bismuth tripotassium dicitrate. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2025;59(4):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-4-37-44>.
61. Бурова ЛГ, Юхин ЮМ, Герлинская ЛА, Евстропов АН. Исследование антибактериальных свойств висмутсодержащих субстанций на основе наночастиц. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015;(3):85. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/176>. Burova LG, Yukhin YM, Gerlinskaya LA, Evstropov AN. Research of bismuth substituted antibacterial properties of substances on the basis of nanoparticles. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(3):85. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/176>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов  
 Написание текста – К.Н. Халаиджева, С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов  
 Обзор литературы – К.Н. Халаиджева, Е.Ю. Есакова  
 Анализ материала – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов, Н.Б. Лазарева  
 Редактирование – С.Ю. Сереброва, Н.Б. Лазарева  
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, В.Н. Дроздов

## Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov  
 Text development – Kseniya N. Khalaidzheva, Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov  
 Literature review – Kseniya N. Khalaidzheva, Elena Yu. Esakova  
 Material analysis – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva  
 Editing – Svetlana Yu. Serebrova, Natalia B. Lazareva  
 Approval of the final version of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Vladimir N. Drozdov

## Информация об авторах:

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)  
**Халаиджева Ксения Николаевна**, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [Kseniyakhalaidzheva@mail.ru](mailto:Kseniyakhalaidzheva@mail.ru)

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; [serebrova@expmed.ru](mailto:serebrova@expmed.ru)

**Лазарева Наталья Борисовна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [lazareva\\_n\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:lazareva_n_b@staff.sechenov.ru)

**Есакова Елена Юрьевна**, к.фарм.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; [demchenkova@expmed.ru](mailto:demchenkova@expmed.ru)

#### ***Information about the authors:***

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Kseniya N. Khalaidzheva**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [Kseniyakhalaidzheva@mail.ru](mailto:Kseniyakhalaidzheva@mail.ru)

**Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; [serebrova@expmed.ru](mailto:serebrova@expmed.ru)

**Natalia B. Lazareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [lazareva\\_n\\_b@staff.sechenov.ru](mailto:lazareva_n_b@staff.sechenov.ru)

**Elena Yu. Esakova** Cand. Sci. (Pharm.), Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; [demchenkova@expmed.ru](mailto:demchenkova@expmed.ru)

# Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: молекулярные механизмы взаимосвязи

С.И. Мозговой<sup>1</sup>, О.В. Гаус<sup>1✉</sup>, gaus\_olga@bk.ru, М.А. Ливзан<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>2,3,4</sup>, В.А. Рубцов<sup>1</sup>, И.А. Рыльская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1г

<sup>3</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4г

<sup>4</sup> Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

## Резюме

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка признаны ведущими этиологическими факторами хронического атрофического гастрита. При этом механизмы формирования и прогрессирования атрофии слизистой оболочки с риском развития рака желудка при данных типах гастритов очень гетерогенны, требуют более глубокого изучения данного вопроса для разработки последующего персонализированного подхода к ведению больных. Так, в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что аутоиммунный гастрит (АИГ) без сопутствующей инфекции *H. pylori* и без признаков значительного воспаления другой этиологии характеризуется относительно доброкачественным течением и низкой вероятностью неопластической трансформации слизистой оболочки желудка в рак желудка. Однако появление данных о возможности инфекции *H. pylori* индуцировать аутоиммунный процесс в отношении собственных париетальных клеток с развитием атрофии слизистой оболочки тела желудка делает актуальным проблему ведения и определения рисков канцерогенеза у больных хроническим гастритом смешанной этиологии. Целью данного научного обзора является систематизация имеющихся данных в отношении АИГ, механизмов развития атрофии и ассоциированных с ней рисков канцерогенеза как при изолированном аутоиммунном воспалении, так и в условиях персистирующей или предшествующей инфекции *H. pylori* («чистый» АИГ), персистирующей инфекции *H. pylori* или в период после эрадикационной терапии. Особое внимание уделено феномену молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и эпитопами собственных париетальных клеток желудка при развитии гастрита смешанной этиологии.

**Ключевые слова:** молекулярная мимикрия, аденокарцинома желудка, нейроэндокринная неоплазия, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, эрадикационная терапия

**Благодарности.** Статья подготовлена в рамках выполнения исследования по гранту Российского научного фонда №25-25-20176.

**Для цитирования:** Мозговой СИ, Гаус ОВ, Ливзан МА, Бордин ДС, Рубцов ВА, Рыльская ИА. Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: молекулярные механизмы взаимосвязи. *Медицинский совет*. 2025;19(15):16–26. <https://doi.org/10.21518/ms2025-399>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: Molecular mechanisms of relationship

Sergei I. Mozgovoi<sup>1</sup>, Olga V. Gaus<sup>1✉</sup>, gaus\_olga@bk.ru, Maria A. Livzan<sup>1</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>2,3,4</sup>, Vyacheslav A. Rubtsov<sup>1</sup>, Irina A. Rylskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4g, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>4</sup> Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

## Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and autoimmune inflammation of the gastric mucosa are recognized as the leading etiologic factors of chronic atrophic gastritis. At the same time, the mechanisms of the development and progression of gastric mucosal atrophy associated with a risk of gastric cancer in these types of gastritis are highly heterogeneous, and need a more detailed study of this issue to work out a follow-up personalized approach to the management of patients. In recent years, there have been reports confirming that autoimmune gastritis (AIG) without concurrent *H. pylori* infection and without signs of significant inflammation of other etiologies has a relatively benign course and a low risk of neoplastic transformation of the gastric mucosa into gastric cancer. However, the emergence of reports that *H. pylori* infection may elicit autoimmunity toward parietal cells, which results in the atrophy of the gastric body mucosa makes the issue of management and identification of carcinogenesis risks in patients with chronic gastritis of mixed etiology more urgent. This scientific review aims to systematize the available data on AIG, the mechanisms of development of atrophy and atrophy-associated risks of carcinogenesis, both in



isolated autoimmune inflammation and in persistent or previous *H. pylori* ("pure" AIG), persistent *H. pylori* infection, or in the post-eradication therapy period. Special attention is paid to the phenomenon of molecular mimicry between *H. pylori* antigens and epitopes of gastric parietal cells during the development of gastritis of mixed-etiology.

**Keywords:** molecular mimicry; gastric adenocarcinoma; neuroendocrine neoplasia; *H. pylori*-associated gastritis; eradication therapy

**Acknowledgment.** This article has been prepared as part of the research work supported by Russian Science Foundation Grant No 25-25-20176, <https://rscf.ru/project/25-25-20176>.

**For citation:** Mozgovoi SI, Gaus OV, Livzan MA, Bordin DS, Rubtsov VA, Rylskaia IA. Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: Molecular mechanisms of relationship. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-399>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка относятся к ведущим этиологическим факторам развития атрофического гастрита [1]. Следует отметить, что механизмы формирования воспаления, как и проканцерогенный потенциал, различаются, что делает крайне актуальным сопоставление факторов патогенеза как в условиях изолированного действия каждого из этиологических факторов, так и при сочетанном их воздействии.

Целью данного научного обзора является систематизация имеющихся данных в отношении аутоиммунного гастрита (АИГ), механизмов развития атрофии и ассоциированных с ней рисков канцерогенеза как при изолированном аутоиммунном воспалении, так и в условиях персистирующей или предшествующей инфекции *H. pylori*. Отдельное внимание уделено феномену молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и эпитопами собственных париетальных клеток желудка при развитии гастрита смешанной этиологии.

Был проведен систематический поиск статей в базах данных PubMed/MEDLINE, Embase и Google Scholar. Для поиска статей использовались комбинации из следующих ключевых слов на основе предметной медицинской рубрики (MeSH), включая «аутоиммунный гастрит», «*H. pylori*-ассоциированный гастрит», «гастрит после эрадикации *H. pylori*», «молекулярная мимикрия *H. pylori*». Критерии отбора статей для данного обзора были сформированы в соответствии с международными рекомендациями, изложенными в стандарте PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [2]. В анализ включались статьи, соответствующие тематике обзора, опубликованные на английском языке в авторитетных и высокорейтинговых изданиях до мая 2025 г., в т. ч. отдельные клинические наблюдения, оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы с ясным и корректным описанием методологического подхода, обеспечивающего воспроизводимость и валидность полученных данных. После применения критериев отбора в данный обзор было включено в общей сложности 85 статей.

Аутоиммунный гастрит – хроническое аутоиммунное заболевание с поражением тела и дна желудка,

характеризующееся иммунным ответом, направленным на париетальные клетки и внутренний фактор. Распространенность АИГ в популяции, по данным ряда авторов, составляет от 1 до 8%, чаще встречается у женщин в сравнении с мужчинами в соотношении 3:1 [1].

Аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка формируется при взаимодействии генетических и средовых факторов.

Генетические факторы риска АИГ изучены недостаточно. Первые исследования были сосредоточены на поиске ассоциаций между риском АИГ и гаплотипами системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), основным эффектом которых является презентация антигенов иммунным клеткам [3]. Так, В. Ungar et al. описали повышенную частоту гаплотипов HLA-B8, HLA-B18 и HLA-Bw\*15 у пациентов с АИГ и пернициозной анемией [4]. Другое исследование выявило повышенную частоту HLA-DR2 или HLA-DR4 и HLA-DR4 или HLA-DR5 у пациентов с пернициозной анемией [5]. Гетерогенность гаплотипов HLA в разных клинических подгруппах может отражать генетическую гетерогенность пернициозной анемии и, возможно, АИГ. В литературе имеется 2 исследования в отношении предрасположенности к АИГ в зависимости от вариаций генов HLA [6, 7]. В итальянской популяции среди 89 пациентов с АИГ распространенность HLA-DRB1\*03 и HLA-DRB1\*04 была выше по сравнению со здоровыми лицами (28,1% против 15,9%,  $p = 0,01$ , и 25,8% против 14,4%,  $p = 0,01$  соответственно) [6]. Кроме того, HLA-DRB1\*03 и HLA-DRB1\*04 были связаны с наличием кишечной метаплазии ( $p < 0,01$ ). В финской популяции среди 12 пациентов с АИГ и тяжелой атрофией слизистой оболочки тела желудка значительно чаще выявлялись HLA-DRB1\*04 и DQB1\*03 (83%), чем в общей популяции (58% против 28%,  $p = 0,045$ , и 83% против 51%,  $p = 0,034$  соответственно) [7]. Указанные гаплотипы HLA также часто связаны с другими аутоиммунными состояниями, тем самым поддерживая общий HLA-зависимый путь развития аутоиммунной патологии [3].

В число изучаемых генов, предположительно ассоциированных с АИГ, входят гены ATP4A и ATP4B, участвующие в синтезе субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$  специфического трансмембранного фермента водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы) и, следовательно, в поддержании секреции соляной кислоты [8]; ген AIRE, кодирующий фактор

транскрипции в тимусе, который играет ключевую роль в уничтожении аутореактивных Т-клеток [9]; ген *BACH2*, кодирующий один из двух факторов транскрипции семейства Bach, которые вовлечены в контроль иммунного ответа посредством транскрипционной репрессии целевых генов [10]; гены *SLC4A2*, *SLC26A7* и *SLC26A9*, кодирующие синтез соответствующих членов A2, A7 и A9 семейства растворенных носителей 4 и 26, играющих ключевую роль в модуляции кислотно-щелочного баланса и обмена H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> в париетальных клетках [11]. Метаанализ полногеномного исследования 2 166 пациентов с пернициозной анемией и 659 516 лиц контрольной группы из популяционных биобанков выявил следующие гены, связанные с пернициозной анемией: протеин-тирозинфосфатазу типа 22 (*PTPN22*), полирибонуклеотид-нуклеотидилтрансферазу-1 (*PNPT1*), гаплотип главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC II) DQ бета 1 (*HLA-DQB1*), субъединицу альфа-рецептора интерлейкина-2 (*IL2RA*) и *AIRE* [12].

Среди других генетических факторов, играющих важную роль в развитии и прогрессировании воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, активно изучаются гены, связанные с иммунным ответом хозяина, в частности гены, кодирующие экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR) [13]. TLR являются важной частью врожденной иммунной системы и играют ключевую роль в распознавании различных экзогенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) бактерий и эндогенных молекулярных паттернов, связанных с повреждением клеток-хозяина (DAMP). У людей идентифицировано десять типов TLR, некоторые из них присутствуют в эпителиальных клетках желудка как в нормальных, так и в патологических условиях. Как правило, считается, что TLR вызывают и усиливают воспаление и клеточную пролиферацию при инфекциях и в процессе онкогенеза [14], однако TLR9 может проявлять как провоспалительные, так и противовоспалительные функции в зависимости от конкретного микроокружения [15]. Основная биологическая роль TLR заключается в запуске нисходящих внутриклеточных сигнальных путей, таких как путь ядерного фактора каппа В (NF-κB) и инфламмосомы, что приводит к активации генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, ко-стимулирующих и антиген-презентирующих молекул, которые инициируют специфические иммунные ответы [16]. Установлено, что TLR играют важную роль в иммунном ответе на инфекцию *H. pylori* и могут влиять на процессы канцерогенеза [17]. Различные компоненты *H. pylori*, такие как липополисахарид (ЛПС), пептидогликан и бактериальные нуклеиновые кислоты, служат в качестве PAMP, распознаваемых определенными TLR. Например, TLR2 и TLR4 являются ключевыми рецепторами, которые идентифицируют пептидогликан и ЛПС клеточной стенки *H. pylori* [18]. Взаимодействие ЛПС *H. pylori* с TLR2 и TLR4 ассоциировано с высокой продукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые играют центральную роль в инициировании и поддержании воспалительного ответа [19]. Кроме того, воспаление,

опосредованное TLR, может модулировать активацию и дифференциацию подгрупп Т-хелперных клеток (Th), таких как Th1 и Th17, участвующих в иммунной защите от *H. pylori* [20]. Таким образом, вполне вероятно, что генетика TLR определяет выраженность иммунных и воспалительных реакций в слизистой оболочке желудка организма-хозяина в ответ на инфицирование *H. pylori*.

Помимо генетической предрасположенности, к немодифицируемым факторам риска, предрасполагающим к развитию АИГ, относится женский пол. Данный факт связан не только с X-хромосомой, но и с широким спектром воздействия половых гормонов на иммунную систему и органы-мишени. Половые гормоны регулируют молекулярные механизмы во врожденной и адаптивной иммунных системах. Сложные взаимодействия гормонов и факторов окружающей среды у генетически восприимчивых лиц приводят к нарушению регуляции иммунного ответа, что ведет к иммуноопосредованным заболеваниям, включая АИГ [21].

К средовым факторам риска АИГ относятся особенности питания, перенесенные вирусные и бактериальные инфекции. Предполагается связь между высококалорийной диетой, богатой простыми углеводами, рафинированными продуктами, насыщенными жирами и красным мясом на фоне низкого содержания полиненасыщенных омега-3 жирных кислот и растительной клетчатки, с повышенным риском аутоиммунных заболеваний [22]. Наряду с особенностями питания, рассматривается также роль инфекционных агентов, среди которых наиболее изучена взаимосвязь с аутоиммунной патологией таких вирусов, как цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр. Так, на сегодняшний день установлена связь между латентной ЦМВ-инфекцией и развитием аутоиммунного тиреоидита, выявлена высокая корреляция между носительством герпес-вируса, ЦМВ и развитием аутоиммунного антифосфолипидного синдрома у женщин с невынашиванием беременности [23]. Немаловажную роль в потенцировании развития АИГ отводится и инфекции *H. pylori*. В рамках существующей гипотезы о молекулярной мимикрии *H. pylori* способен выступать триггером в запуске аутоиммунной реакции по отношению к H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазе париетальных клеток желудка.

В результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды формируется воспаление слизистой оболочки желудка с локализацией в теле и дне с последующей потерей желез – атрофией.

Рассмотрим разные варианты формирования структурных изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от статуса инфицирования *H. pylori*:

1. АИГ без инфекции *H. pylori* («чистый»).
2. Сочетание АИГ и *H. pylori*.
3. АИГ в постэрадикационном периоде *H. pylori*.

### АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ БЕЗ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* («ЧИСТЫЙ»)

В результате реализации факторов риска при этом варианте развития событий происходит разрушение париетальных клеток специфическими антителами (АТ к ПК).

Основной мишенью АТ к ПК являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы протонного насоса, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, уникальной для париетальных клеток [24]. В исследованиях *in vitro* АТ к ПК продемонстрировали комплемент-зависимую цитотоксическую активность против париетальных клеток желудка [25]. Вместе с тем в другом исследовании введение АТ к ПК из сыворотки крови пациентов с АИГ экспериментальным особям приводило к заметному уменьшению количества париетальных клеток, но без признаков воспаления слизистой оболочки желудка. Это подтверждает гипотезу о том, что одного гуморального компартмента иммунного ответа недостаточно, чтобы вызвать АИГ *in vivo*, и несмотря на то, что АТ к ПК и антитела к внутреннему фактору Касла (АТ к ВФК) считаются серологическими маркерами АИГ, по-видимому, они не играют ключевой роли в апоптозе париетальных клеток у человека [26]. Позже было установлено, что часть пациентов с АИГ и во все являются серологически негативными [27].

Основная роль в патогенезе АИГ отводится аутореактивным цитотоксическим Т-клеткам [28, 29]. Согласно исследованию М. D'Elios et al., H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза способна индуцировать *ex vivo* пролиферацию клонов CD4<sup>+</sup> Т-клеток слизистой оболочки желудка, большинство из которых представляют собой Th1 и продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$  и интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ). Продуцируя провоспалительные цитокины, активированные аутореактивные Т-клетки усиливают иммунный ответ и способствуют апоптозу париетальных клеток посредством Fas-Fas-лиганда (FasL) и перфорин-гранзимного механизма. Последующее ремоделирование тканей, поддерживаемое миофибробластами желудка, может привести к атрофии слизистой оболочки тела желудка. Кроме того, аутореактивные Т-клетки, специфичные для H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, также запускают выработку иммуноглобулина В-клетками [30].

При изолированном АИГ на ранних стадиях изменения в слизистой оболочке тела желудка неспецифичны, к ним относится мультифокальная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, а также тучными клетками и эозинофилами. К проявлениям гипергастринемии вследствие повреждения кислотопродуцирующих желез на данной стадии относится гиперплазия париетальных клеток. По мере прогрессирования иммунного воспаления наблюдается диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки, появление и нарастание выраженности атрофии.

Стереотипный характер динамики течения АИГ включает неатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки желудка. Исчезновение желез тела желудка сопровождается двумя типами метапластической трансформации: псевдопилорической (ППМ) и кишечной метаплазией (КМ) [23]. Как правило, КМ представлена полным фенотипом [30]. ППМ характеризуется замещением специализированных кислотопродуцирующих желез тела желудка клетками, напоминающими по морфологии и функциональным признакам пилорические железы, но в отличие от истинной пилорической метаплазии не является точным воспроизведением нормальных

пилорических желез. Морфологически ППМ проявляется усилением экспрессии муцина 6 (MUC6) и белка трефоилового фактора 2 (TFF2), а также снижением экспрессии маркеров париетальных и главных клеток [31, 32]. В 2021 г. Y.Wada et al. опубликовали проспективное исследование, показавшее не только факт развития ППМ в теле желудка в исходе АИГ, но и давнее основания предполагать существование некоего метапластического континуума: по мере прогрессирования атрофии ППМ постепенно сменялась пилорической [33]. ППМ представляет собой важный промежуточный этап в патогенезе желудочной атрофии, поскольку ее наличие ассоциировано с повышенным риском развития КМ и дисплазии эпителия желудка [34]. Ранее считалось, что метаплазии желудочного эпителия могут быть обусловлены клональным расширением и перепрограммированием отдельных эпителиальных клеток-предшественников [35]. Однако современные исследования с использованием методов lineage-tracing продемонстрировали, что развитие ППМ при АИГ происходит без обязательного клонального расширения отдельных клеток-предшественников. Вместо этого эпителиальные клетки подвергаются пластическому неклональному перепрограммированию в ответ на хроническое воспаление и иммуноопосредованную деструкцию париетальных клеток [36, 37]. Ключевыми механизмами, лежащими в основе неклональной пластичности эпителия желудка при АИГ, вероятно, являются изменения в локальном микроокружении и активация специфических сигнальных каскадов, таких как Notch, BMP и Hedgehog. Воспалительный микроокружающий фон, сопровождающий АИГ, индуцирует выработку цитокинов и экспрессию факторов роста, способствующих пластическому перепрограммированию клеток без селективного клонального отбора [31, 38]. Понимание неклональной природы ППМ важно для разработки подходов к профилактике и терапии предраковых состояний желудка.

Развитие атрофии при АИГ может характеризоваться гиперпластическими полиповидными изменениями, которые иногда ассоциированы с развитием аденом пилорических желез, а также обязательным развитием линейной и узелковой (микронодулярной) гиперплазии энтерохромаффинных клеток [39].

В исследовании G. Pivetta et al. при анализе гастробиоптатов с последующей идентификацией бактериальной микробиоты с помощью секвенирования 16S rRNA выявлено снижение бактериального разнообразия, а видовой состав бактерий у пациентов с АИГ был представлен *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Streptococcus*, *Prevotella* [40]. Вероятно, на фоне гипохлоргидрии за счет ослабления кислотно-защитного барьера создаются условия для изменения состава микробиоты желудка с потенциальным чрезмерным ростом бактерий, отличных от *H. pylori*, при этом роль подобных изменений в канцерогенезе при АИГ еще предстоит оценить.

Таким образом, реализация данного варианта («чистый» АИГ) заключается в первоначальном иммуноопосредованном воспалении кислотопродуцирующей части слизистой оболочки желудка (т. е. неатрофический АИГ)

с последующим формированием атрофии с характерным топографическим фенотипом (атрофия тела) и наличием специфических серологических реакций (АТ к ПК, АТ к ВФК). Гипоацидность и снижение внутреннего фактора приводят к мальабсорбции железа и витамина В12, вызывая железодефицитную и пернициозную анемию соответственно [24]. Эти состояния представляют собой распространенные клинические проявления АИГ. В частности, железодефицитная анемия наблюдается примерно в 25–50% случаев [41, 42], тогда как пернициозная анемия может быть выявлена у 15–25% пациентов с АИГ [41, 43]. Витамин В12 – незаменимый витамин, имеющий решающее значение для различных физиологических процессов, таких как развитие эритроцитов, синтез ДНК и функционирование нервной системы [29].

Помимо дефицита железа и витамина В12, у пациентов с АИГ может наблюдаться дефицит целого ряда других витаминов и микроэлементов, включая витамин С, витамин D и кальций [44, 45]. Основными патогенетическими механизмами является либо повышенная деградация, либо сниженная абсорбция в слизистой оболочке желудка, потенциально обусловленная повышенным уровнем pH и избыточным бактериальным ростом [46]. Особую роль в патогенезе АИГ отводят витамину D, который обладает иммуномодулирующим действием [47]. Интерес к потенциальным иммуномодулирующим эффектам витамина D растет с момента открытия рецепторов витамина D (VDR) в моноцитах, дендритных клетках и активированных Т-клетках [48]. Агонисты VDR препятствуют воспалительным реакциям, вызванным Th1, и ограничивают последующую дифференциацию Th-клеток в сторону провоспалительного фенотипа [49]. Витамин D подавляет провоспалительную активность Th1-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИФН-γ и ФНО-α [50–52]. Активная форма витамина D также подавляет пролиферацию Т-клеток, экспрессию ИЛ-2 [53] и ИФН-γ на уровне как микроРНК, так и белка в Т-клетках [54]. Предполагается, что недостаточный уровень витамина D в организме может ухудшить иммунную регуляцию, потенциально способствуя дебюту или прогрессированию АИГ [46].

Кроме того, атрофия слизистой оболочки тела желудка и прогрессирующее снижение секреции кислоты ассоциировано с физиологической гипергастринемией и гиперплазией энтерохромаффинных клеток, которая в последующем может трансформироваться в нейроэндокринные опухоли 1-го типа. Повышенный риск развития нейроэндокринной неоплазии подтверждает необходимость наблюдения за пациентами с атрофическим АИГ [55].

Редкая встречаемость предраковых изменений слизистой оболочки желудка, таких как неполный тип кишечной метаплазии, может объяснить низкий риск рака желудка у пациентов с АИГ, поскольку метаплазия, экспрессирующая спазмолитический полипептид, обычно наблюдаемая при АИГ, не включает клональное перепрограммирование желудочных желез и может рассматриваться как адаптивное изменение, а не как истинное предраковое поражение. Однако снижение кислотопродуцирующей функции

желудка в связи с потерей париетальных клеток сопровождается модуляцией микробиоценоза желудка, стимулируя рост некоторых видов бактерий, таких как стрептококки, которые могут способствовать развитию предраковых поражений и рака желудка [56].

Современные представления о связи между аутоиммунным гастритом и риском развития рака желудка еще остаются предметом активного обсуждения и исследований. В частности, в последние годы внимание привлекли данные, свидетельствующие о том, что т. н. чистый АИГ, т. е. АИГ без сопутствующей инфекции *H. pylori* и без признаков значительного воспаления другой этиологии, может сопровождаться низким или даже минимальным риском прогрессии в рак желудка. Наиболее значимыми в этом контексте являются работы группы итальянских исследователей под руководством Massimo Rugge, которые показали, что «чистый» АИГ характеризуется относительно доброкачественным течением и низкой вероятностью неопластической трансформации слизистой оболочки желудка [57, 58].

Тем не менее ряд исследований демонстрируют противоположные результаты, выявляя связь между АИГ и увеличением риска рака желудка [59–61]. Данные об ассоциации АИГ с увеличением риска развития аденокарциномы желудка также подтверждены и в метаанализе M. Song et al. [62]. Безусловно, необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы определить дополнительные факторы и механизмы связи между АИГ и риском развития рака желудка.

## СОЧЕТАНИЕ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА И *H. PYLORI*

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном числе пациентов с АИГ, которые перенесли или все еще имеют инфекцию *H. pylori*, а у 30% пациентов, инфицированных *H. pylori*, могут обнаруживаться АТ к ПК [63]. Однако данные о том, может ли *H. pylori* инициировать иммунологический процесс, приводящий к развитию АИГ, все еще требуют подтверждения. A. Amedei et al. установили, что активированные *in vivo* CD4+ Т-клетки слизистой оболочки пациенток с АИГ и инфицированных *H. pylori* имеют перекрестную реактивность как с H+/K+-АТФазой, так и с антигенами *H. pylori* [64]. В результате этого открытия авторы сделали вывод о том, что патогенез АИГ может иметь два различных механизма: один зависит от «чистого» аутоиммунного процесса, направленного против париетальных клеток, а другой поддерживается инфекцией *H. pylori*.

Особый интерес при изучении вопроса об особенностях течения АИГ у инфицированных *H. pylori* лиц представляет феномен молекулярной мимикрии между антигенами бактерии и эпитопами H+/K+-АТФазы собственных париетальных клеток желудка [65, 66]. Молекулярная мимикрия представляет собой способность микроорганизма «копировать» антигенную структуру макроорганизма, что может привести к перекрестной активации иммунной системы и аутоагрессии. АИГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, является одним из ярких примеров молекулярной



мимикрии, при котором активированные иммунные CD4<sup>+</sup> Th1-клетки, вырабатываемые на антигены *H. pylori*, перекрестно реагируют с эпитопами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и приводят к появлению или усугублению уже имеющегося аутоиммунного воспаления слизистой оболочки желудка [67]. На сегодняшний день идентифицировано девять белков *H. pylori*, каждый из которых содержит эпитоп, схожий с эпитопами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы [64], в результате чего париетальные клетки становятся мишенью для цитотоксических Th1-клеток, что ведет к атрофии слизистой оболочки тела желудка и, как следствие, к гипохлоргидрии.

При стимуляции H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы чужеродным патогеном высвобождается большое количество провоспалительных цитокинов, включая ИФН-γ и ФНО-α [28]. Их локальная продукция приводит к экспрессии молекул МНС II клетками желудка [68], что позволяет последним презентировать пептиды аутоантигена H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы Т-клеткам, которые дифференцируются в эффекторные Th1-клетки. Помимо прочего, ИФН-γ индицирует эпителиальные клетки желудка к экспрессии ко-стимулирующих молекул (CD80 и CD86) и выработке катепсина, которые участвуют в процессинге антигена, и, следовательно, эпителиальные клетки желудка могут действовать как антигенпрезентирующие клетки [69, 70].

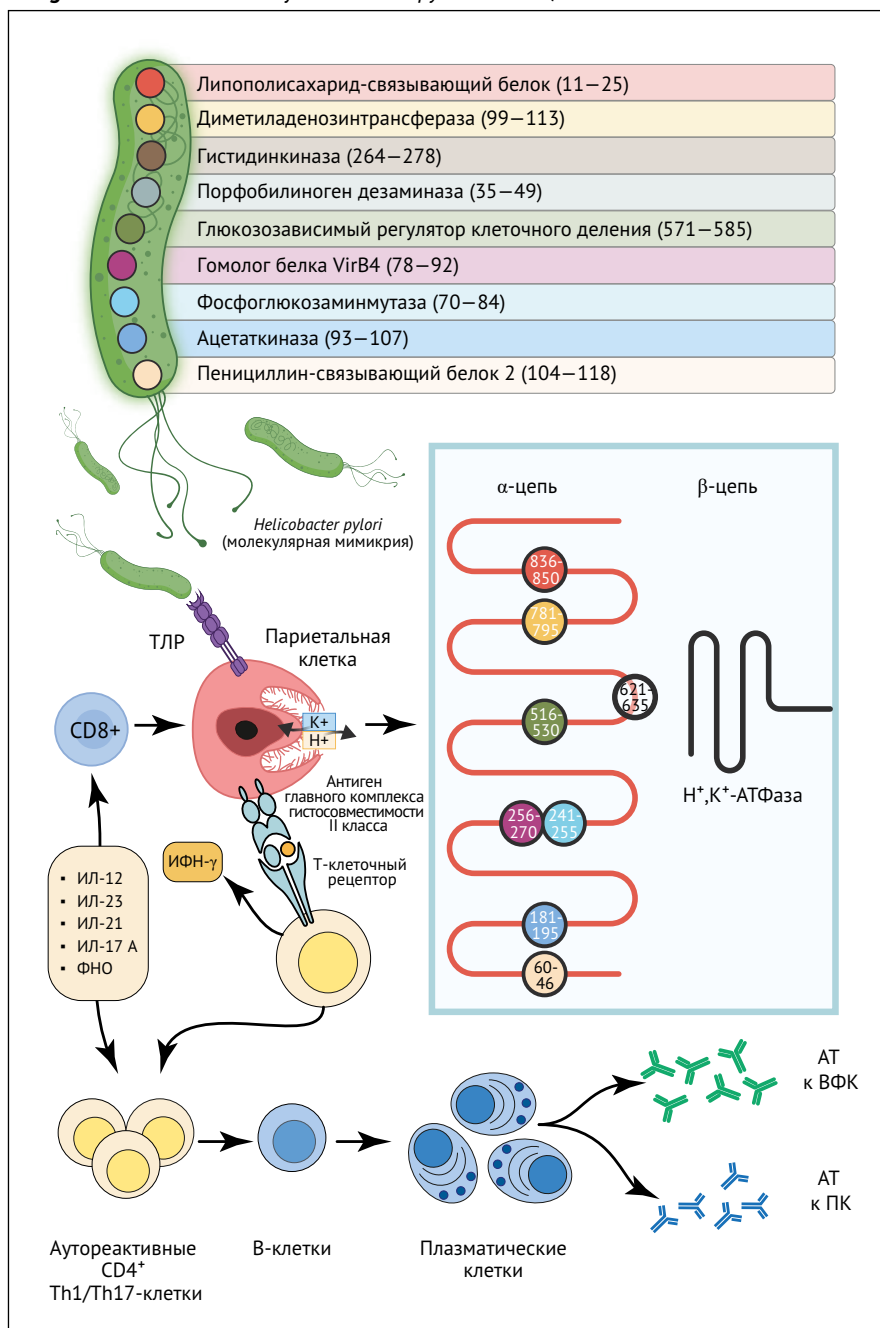
Презентация бактериальных антигенов эпителиальными или париетальными клетками желудка может привести к активации *H. pylori* специфичных FasL Т-клеток желудка, которые уничтожают антигенпрезентирующие клетки посредством антигензависимых механизмов (перфорин-опосредованный лизис или индукция апоптоза). Кроме того, презентация желудочной H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы антиген-презентирующими и эпителиальными клетками желудка специфическим аутореактивным Т-клеткам может стимулировать дальнейшую активацию Т-клеток и еще большее увеличение числа Th1-клеток, специфичных для H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы [71, 72]. Механизм молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и эпитопами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой представлен на рисунке [73].

С практической точки зрения важно отметить, что диагностика инфекционного статуса *H. pylori* у пациентов с АИГ часто затруднена. С одной стороны, возможны ложноположительные результаты вследствие

колонизации слизистой оболочки желудка другими уреазообразующими бактериями, с другой – ложноотрицательные из-за уменьшения количества бактериальных клеток или спонтанного исчезновения *H. pylori* при формировании выраженной атрофии [74].

При сочетании АИГ с инфекцией *H. pylori* при морфологическом исследовании наблюдаются типичные для АИГ изменения в теле желудка с вовлечением антрального отдела. *H. pylori*-ассоциированный гастрит характеризуется поверхностным лимфоплазмочитарным воспалением собственной пластинки с нейтрофильной инфильтрацией эпителия, в более глубоких слоях слизистой оболочки

● **Рисунок.** Молекулярная мимикрия между *H. pylori* и H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой  
● **Figure.** Molecular mimicry between *H. pylori* and H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase



TLR – Toll-подобный рецептор, AT к ВФК – антитела к внутреннему фактору, AT к ПК – антитела к париетальным клеткам, ИФН-γ – интерферон-γ, ФНО – фактор некроза опухоли, Th1 – Т-хелпер 1, Th17 – Т-хелпер 17, ИЛ – интерлейкин

могут определяться лимфоидные фолликулы [75]. По мере прогрессирования воспаления при *H. pylori*-ассоциированном гастрите в антральном отделе будут отмечаться очаги атрофии, которые со временем сливаются, образуя более крупные участки атрофической и метапластической слизистой оболочки, и в конечном итоге распространяются на тело и дно желудка с развитием мультифокального гастрита.

Ситуация сосуществования воспаления и атрофии желез в антральном отделе с атрофией тела желудка при АИГ является результатом предшествующей или текущей инфекции *H. pylori*. Высказано предположение, что антигенная мимикрия между бактериальными и париетальными клеточными аутоантигенами может этиологически связывать АИГ с предшествующей или текущей инфекцией *H. pylori* (т. н. вторичный АИГ) [64].

У пациентов с АИГ роль шкал Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) и Operative Link on Gastritic Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) в прогнозировании эпителиальных неопластических поражений желудка необходимо изучить дополнительно. Поскольку при первичном АИГ антрум не затрагивается, стадия OLGA у таких пациентов никогда не превышает II стадию. Стадии III–IV убедительно свидетельствуют о предшествующей инфекции *H. pylori*, которая привела к атрофическим поражениям антрума. У пациентов с АИГ, имеющих высокую стадию OLGA (связанную с влиянием *H. pylori*), риск развития неоплазии желудка оценивается в диапазоне от 6,3 до 25%, поэтому они нуждаются в динамическом наблюдении [76]. Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейская группа по изучению хеликобактера и микробиоты (EHMSG) и Европейское общество патологии (ESP) рекомендуют, чтобы пациенты с обширными

эндоскопическими изменениями (Kimura – Takemoto C3+ или EGGIM 5+) или поздними гистологическими стадиями атрофического гастрита (тяжелые атрофические изменения или изменения как в антральном отделе, так и в теле желудка, OLGA/OLGIM III/IV) проходили высококачественное эндоскопическое исследование каждые 3 года, независимо от страны происхождения человека [77].

У пациентов с хроническим гастритом интегральным показателем риска развития рака желудка является оценка стадии атрофии с использованием шкалы OLGA, а также стадии кишечной метаплазии с помощью шкалы OLGIM, которые были разработаны в 2005 г. международными экспертами гастроэнтерологии и патологии [78]. В 2009 г. был утвержден российский пересмотр системы OLGA, который значительно упрощает идентификацию атрофии в гастробиоптатах [4, 23]. Однако обращает на себя внимание расхождение в значениях при подсчете стадии гастрита у пациентов с выраженной атрофией в теле желудка и отсутствием изменений в антральном отделе. Так, по данным международной системы OLGA, складывается стадия II, а согласно отечественной редакции – III (табл. 1, 2).

В консенсусе RE.GA.IN отмечено, что наличие у пациента с АИГ стадии III–IV убедительно свидетельствует о предшествующей инфекции *H. pylori*, которая явилась причиной атрофических изменений в антральном отделе. Данный вопрос в отношении подсчета стадии гастрита у пациентов с АИГ и изолированной выраженной атрофией в теле желудка остается спорным, т. к. полученная стадия II в данном случае, согласно международной системе OLGA, не относится к предраковым изменениям и не требует дальнейшего наблюдения, что сопряжено с дополнительными рисками у этих пациентов.

● **Таблица 1.** Оценка стадии гастрита на основании международной системы OLGA

● **Table 1.** Gastritis staging with the international OLGA

Антрум	Тело			
	Нет атрофии (показатель 0)	Слабая атрофия (показатель 1)	Умеренная атрофия (показатель 2)	Выраженная атрофия (показатель 3)
Нет атрофии (показатель 0)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	<b>Стадия II</b>
Слабая атрофия (показатель 1)	Стадия I	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Умеренная атрофия (показатель 2)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
Выраженная атрофия (показатель 3)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

● **Таблица 2.** Российский пересмотр международной классификации хронического гастрита

● **Table 2.** Russian revision of the international classification of chronic gastritis

Антрум	Тело			
	Нет атрофии (показатель 0)	Слабая атрофия (показатель 1)	Умеренная атрофия (показатель 2)	Выраженная атрофия (показатель 3)
Нет атрофии (показатель 0)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	<b>Стадия III</b>
Слабая атрофия (показатель 1)	Стадия I	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Умеренная атрофия (показатель 2)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
Выраженная атрофия (показатель 3)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

## АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

В многочисленных клинических исследованиях доказана важная роль эрадикационной терапии как меры канцеропревенции у всех пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом, однако дискуссионным остается вопрос относительно влияния эрадикации на последующее течение АИГ.

Появление данных о возможности инфекции *H. pylori* индуцировать аутоиммунный процесс в отношении Н+/К+-АТФазы с развитием атрофии слизистой оболочки тела желудка натолкнуло исследователей на мысль о том, что эрадикация бактерии может показать свою эффективность и в лечении АИГ [63]. В 1998 г. M. Stolte et al. опубликовали клиническое наблюдение мужчины 21 года с признаками активного АИГ слизистой оболочки тела желудка с лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки, очагами деструкции желез и гипертрофией сохранившихся париетальных клеток. Серологическое исследование не выявило АТ к ПК и АТ к ВФК, однако подтвердило наличие антител к *H. pylori* иммуноглобулинов класса G (IgG) – 243 ЕД/мл, поэтому пациенту была назначена эрадикационная терапия. Через 15 мес. после эрадикации титр антител *H. pylori* IgG снизился до 11 ЕД/мл, воспалительные инфильтраты с очаговой деструкцией желез тела и гиперплазией париетальных клеток, характерные для АИГ, уже не выявлялись. Авторы сделали вывод о том, что АИГ, ассоциированный с персистенцией *H. pylori*, возможно вылечить с помощью эрадикации, но необходимы дальнейшие контролируемые проспективные исследования [79]. Необходимо отметить, что в данном клиническом примере диагноз АИГ был выставлен на основании эндоскопических и гистологических данных и сообщается об отсутствии у пациента АТ к ПК и АТ к ВФК.

Позже H. Müller et al. сообщили, что эрадикация *H. pylori* приводила к исчезновению активного гастрита у 80% (64 из 80) инфицированных пациентов с неатрофическим АИГ при динамическом наблюдении со средним периодом до 39,5 мес. [80]. В других исследованиях сообщалось об обратном развитии атрофии после эрадикации у 20% *H. pylori*-позитивных пациентов с атрофическим гастритом тела желудка, и этот показатель был достоверно выше, чем у *H. pylori*-негативных пациентов [81, 82].

В 2023 г. T. Kotera et al. также сообщили о положительном эффекте эрадикации на течение АИГ, сосуществующего с активной инфекцией *H. pylori*, у женщины 40 лет. В частности, авторы описали уменьшение выраженности сосудистого рисунка и исчезновение диффузной гиперемии слизистой оболочки желудка при эндоскопическом исследовании, снижение титров АТ к ПК (1:40), хотя сохранялись гистопатологические признаки АИГ (преобладание базальной лимфоцитарной инфильтрации, деструкция париетальных и главных клеток, псевдопилорическая метаплазия, гиперплазия энтерохромаффинных клеток) через 7 мес. после эрадикации, а также дальнейшее улучшение

эндоскопической и гистопатологической картины, снижение титра АТ к ПК (1:20), восстановление париетальных и главных клеток фундальных желез, нормализация уровня сывороточного гастрина (64 пг/мл) через 26 мес. после эрадикации [83].

Наличие легкой атрофии (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,12–4,1), умеренного воспаления (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,64–17,3) и отсутствия кишечной метаплазии (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,2–4,8) описаны как прогностически благоприятные гистопатологические факторы обратного развития атрофии слизистой оболочки желудка после эрадикации у *H. pylori*-позитивных пациентов с АИГ [82].

Вместе с тем имеются и другие данные. Так, в отчете N. Sumi et al. продемонстрировано быстрое прогрессирование атрофии слизистой оболочки желудка после эрадикации у *H. pylori*-позитивного пациента с АИГ [84]. В июне 2023 г. T. Ihara et al. опубликовано клиническое наблюдение дебюта АИГ с быстрым (в течение 3 лет) прогрессированием атрофических изменений в теле желудка после эрадикации у пациентки 73 лет с длительным предшествующим анамнезом *H. pylori*-ассоциированного гастрита [85].

Несмотря на имеющуюся разнородность данных всем пациентам с АИГ, инфицированным *H. pylori*, рекомендовано проведение эрадикационной терапии с последующим динамическим контролем и пристальной оценкой состояния слизистой оболочки желудка в каждом конкретном случае. Безусловно, необходимо дальнейшее накопление данных и проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, которые предоставят дополнительную информацию о долгосрочном влиянии эффекта эрадикации на течение АИГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно классическим представлениям каскада P. Correa развитие рака желудка можно описать определенной последовательной сменой патологических изменений. Этот каскад определяет совершенно четкую последовательность канцерогенеза аденокарциномы желудка: от неизменной слизистой оболочки к неатрофическому гастриту, затем атрофии, КМ, дисплазии и в конечном итоге аденокарциноме.

Инфекция *H. pylori* и АИГ рассматриваются сегодня в качестве ведущих этиологических факторов гастрита с высоким риском формирования атрофии и КМ слизистой оболочки желудка. Рассмотрение молекулярных механизмов развития атрофии как при изолированном («чистом») АИГ, так и в условиях сопутствующей либо имевшейся ранее инфекции *H. pylori* позволяет приблизиться к персонифицированной оценке риска развития рака. Наряду с риском формирования нейроэндокринной опухоли на фоне аутоиммунного воспаления слизистой оболочки желудка, риск аденокарциномы увеличивается при инфицировании *H. pylori*.



Поступила / Received 27.08.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2025  
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

- 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>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res*. 2017;65(1):82–98. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8817-7>.
- Ungar B, Mathews JD, Tait BD, Cowling DC. HLA patterns in pernicious anaemia. *Br Med J*. 1977;1(6064):798–800. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6064.798>.
- Ungar B, Mathews JD, Tait BD, Cowling DC. HLA-DR patterns in pernicious anaemia. *Br Med J*. 1981;282(6266):768–770. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6266.768>.
- Lahner E, Spoleitini M, Buzzetti R, Corleto VD, Vannella L, Petrone A, Annibale B. HLA-DRB1\*03 and DRB1\*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population. *Dig Liver Dis*. 2010;42(12):854–859. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.011>.
- Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HI, Partanen JA. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(3):354–358. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i3.354>.
- Pan Y, Wang X, He Y, Lin S, Zhu M, Li Y et al. Tumor suppressor ATP4B serve as a promising biomarker for worsening of gastric atrophy and poor differentiation. *Gastric Cancer*. 2021;24(2):314–326. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01128-7>.
- Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(11):2493–2510. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01585-6>.
- Fichna M, Żurawek M, Stomiński B, Sumińska M, Czarnywojtek A, Rozwadowska N et al. Polymorphism in BACH2 gene is a marker of polyglandular autoimmunity. *Endocrine*. 2021;74(1):72–79. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02743-9>.
- Calvete O, Reyes J, Valdés-Socin H, Martin P, Marazuela M, Barroso A et al. Alterations in SLC4A2, SLC26A7 and SLC26A9 Drive Acid-Base Imbalance in Gastric Neuroendocrine Tumors and Uncover a Novel Mechanism for a Co-Occurring Polyautoimmune Scenario. *Cells*. 2021;10(12):3500. <https://doi.org/10.3390/cells10123500>.
- Laisk T, Lepamets M, Koel M, Abner E; Estonian Biobank Research Team, Mägi R. Genome-wide association study identifies five risk loci for pernicious anemia. *Nat Commun*. 2021;12(1):3761. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24051-6>.
- Säsäran MO, Meliğ LE, Dobru ED. MicroRNA Modulation of Host Immune Response and Inflammation Triggered by *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1406. <https://doi.org/10.3390/ijms22031406>.
- Jiao Y, Yan Z, Yang A. Mitochondria in innate immunity signaling and its therapeutic implications in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1160035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1160035>.
- Meliğ LE, Märginean CO, Märginean CD, Märginean MO. The Relationship between Toll-like Receptors and *Helicobacter pylori*-Related Gastropathies: Still a Controversial Topic. *J Immunol Res*. 2019;2019:8197048. <https://doi.org/10.1155/2019/8197048>.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- Smith SM. Role of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):133–146. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.133>.
- Rad R, Prinz C, Neu B, Neuhofer M, Zeitner M, Volland P et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis*. 2003;188(2):272–281. <https://doi.org/10.1086/376458>.
- Backert S, Schmidt TP, Harrer A, Wessler S. Exploiting the Gastric Epithelial Barrier: *Helicobacter pylori*'s Attack on Tight and Adherens Junctions. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:195–226. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_9).
- Müller A, Solnick JV. Inflammation, immunity, and vaccine development for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl. 1):26–32. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00877.x>.
- Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2018;9:2279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>.
- Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients*. 2020;12(3):818. <https://doi.org/10.3390/nu12030818>.
- Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529–541. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
- 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>.
- De Aizpurua HJ, Cosgrove LJ, Ungar B, Toh BH. Autoantibodies cytotoxic to gastric parietal cells in serum of patients with pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1983;309(11):625–629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198309153091102>.
- Tanaka N, Glass VB. Effect of prolonged aministration of parietal cell antibodies from patients with atrophic gastritis and pernicious anemia on the parietal cell mass and hydrochloric acid output in rats. *Gastroenterology*. 1970;58(4):482–494. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(70\)80062-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(70)80062-2).
- Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, Klersy C, Staiani M, Guglielmi F et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):167–175. <https://doi.org/10.1111/apt.15317>.
- D'Elis MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ et al. H(+),K(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001;120(2):377–386. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21187>.
- Iwamuro M, Tanaka T, Otsuka M. Update in Molecular Aspects and Diagnosis of Autoimmune Gastritis. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5263–5275. <https://doi.org/10.3390/cimb45070334>.
- Zhang T, Tang X. Beyond metaplasia: unraveling the complex pathogenesis of autoimmune atrophic gastritis and its implications for gastric cancer risk. *QJM*. 2025;118(4):203–247. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaf028>.
- Goldenring JR. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol*. 2018;245(2):132–137. <https://doi.org/10.1002/path.5066>.
- Weis VG, Sousa JF, LaFleur BJ, Nam KT, Weis JA, Finke PE, et al. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression. *Gut*. 2013;62(9):1270–1279. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302401>.
- Wada Y, Nakajima S, Kushima R, Takemura S, Mori N, Hasegawa H et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: a case series of 22 Japanese patients. *Virchows Arch*. 2021;479(1):169–178. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03033-5>.
- Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEN and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer*. 2009;12(4):189–197. <https://doi.org/10.1007/s10120-009-0527-6>.
- McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology*. 2008;134(2):500–510. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.035>.
- Burclaff J, Mills JC. Plasticity of differentiated cells in wound repair and tumorigenesis, part I: stomach and pancreas. *Dis Model Mech*. 2018;11(7):dmm033373. <https://doi.org/10.1242/dmm.033373>.
- Willet SG, Mills JC. Stomach Organ and Cell Lineage Differentiation: from Embryogenesis to Adult Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(5):546–559. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.006>.
- Sáenz JB, Mills JC. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):257–273. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.5>.
- Okano A, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Parietal-cell hyperplasia mimicking sporadic fundic gland polyps in the atrophic mucosa of autoimmune gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):394–395. <https://doi.org/10.1016/j.jgie.2007.01.022>.
- Pivetta G, Dottori L, Fontana F, Cingolani S, Ligato I, Dilaghi E et al. Gastric Microbiota Gender Differences in Subjects with Healthy Stomachs and Autoimmune Atrophic Gastritis. *Microorganisms*. 2023;11(8):1938. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081938>.
- Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, Bordini C, Angeletti S, D'Ambra G et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):766–772. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00949.x>.
- De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, Keenoy BM, Martin M, Van Hoof V et al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1384–1388. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1384>.
- Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder



- Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 2022;14(8):1672. <https://doi.org/10.3390/nu14081672>.
44. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2504–2515. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2203-7>.
  45. Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.563>.
  46. Aggeletpoulou I, Konstantakis C, Triantos C. Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis: The Evolving Role of Vitamin D. *Front Biosci*. 2024;29(7):252. <https://doi.org/10.31083/fb12907252>.
  47. Johnson CR, Thacher TD. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity. *Paediatr Int Child Health*. 2023;43(4):29–39. <https://doi.org/10.1080/20469047.2023.2171759>.
  48. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Invest Med*. 2011;59(6):881–886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>.
  49. Scolletta S, Colletti M, Di Luigi L, Crescioli C. Vitamin D receptor agonists target CXCL10: new therapeutic tools for resolution of inflammation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:876319. <https://doi.org/10.1155/2013/876319>.
  50. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125(Suppl. 6):1704S–1708S. [https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl\\_6.1704S](https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl_6.1704S).
  51. Cipitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol*. 1998;28(10):3017–3030. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199810\)28:10<3017::AID-IMMU3017>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3017::AID-IMMU3017>3.0.CO;2-6).
  52. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol*. 1995;15(10):5789–5799. <https://doi.org/10.1128/MCB.15.10.5789>.
  53. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.
  54. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(10):3385–3389. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.10.3385>.
  55. Waldum H, Mjones P. Towards Understanding of Gastric Cancer Based upon Physiological Role of Gastrin and ECL Cells. *Cancers*. 2020;12(11):3477. <https://doi.org/10.3390/cancers12113477>.
  56. Isakov V. Autoimmune gastritis studies and gastric cancer: True renaissance or bibliometric illusion. *World J Gastroenterol*. 2024;30(32):3783–3790. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i32.3783>.
  57. Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, Sacchi D, Pizzi M, Savarino E et al. Autoimmune gastritis: long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients. *Gut*. 2023;72(1):30–38. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327827>.
  58. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36(3):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.12.008>.
  59. Kishikawa H, Takarabe S, Ichikawa M, Sasaki A, Nishida J. Gastric Adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-Negative Autoimmune Gastritis: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2024;16(8):e66910. <https://doi.org/10.7759/cureus.66910>.
  60. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(7):856–865. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1010570>.
  61. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–382. <https://doi.org/10.1111/apt.12177>.
  62. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdörffer E, Kirchner T. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2019;51(3):841–850. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.151>.
  63. Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdörffer E, Kirchner T. Decrease of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. *Pathol Res Pract*. 1999;195(4):243–246. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(99\)80041-7](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(99)80041-7).
  64. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, van der Zee R. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198(8):1147–1156. <https://doi.org/10.1084/jem.20030530>.
  65. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol*. 2001;2(9):797–801. <https://doi.org/10.1038/ni0901-797>.
  66. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1097–1104. <https://doi.org/10.1172/JCI14235>.
  67. D'Elia MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):316–323. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.06.001>.
  68. Valnes K, Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. Relation between T cell number and epithelial HLA class II expression quantified by image analysis in normal and inflamed human gastric mucosa. *Gut*. 1990;31(6):647–652. <https://doi.org/10.1136/gut.31.6.647>.
  69. Ye G, Barrera C, Fan X, Gourley WK, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. Expression of B7-1 and B7-2 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells: potential role in CD4+ T cell activation during *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1628–1636. <https://doi.org/10.1172/JCI119325>.
  70. Barrera C, Ye G, Espejo R, Gunasena S, Almanza R, Leary J et al. Expression of cathepsins B, L, S, and D by gastric epithelial cells implicates them as antigen presenting cells in local immune responses. *Hum Immunol*. 2001;62(10):1081–1091. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00281-6](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00281-6).
  71. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1441–1448. <https://doi.org/10.1056/NEJM19971113372007>.
  72. Mårdh S, Song YH. Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anaemia. The parietal cell H,K-ATPase and the chief cell pepsinogen are the two major antigens. *Acta Physiol Scand*. 1989;136(4):581–587. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1989.tb08705.x>.
  73. Bordin DS, Livzan MA, Mozgovoi SI, Gaus OV. Autoimmune Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection: Molecular Mechanisms of Relationship. *Int J Mol Sci*. 2025;26:7737. <https://doi.org/10.3390/ijms26167737>.
  74. Furuta T, Baba S, Yamade M, Uotani T, Kagami T, Suzuki T et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):370–377. <https://doi.org/10.1111/apt.14849>.
  75. Choudhuri J, Hall S, Castrodad-Rodriguez CA, Westerhoff M, El Jabbour T, Jain S, Panarelli NC. Features That Aid Identification of Autoimmune Gastritis in a Background of Active *Helicobacter pylori* Infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(12):1536–1543. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0615-OA>.
  76. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S, De Bernard M. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1460–1466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>.
  77. Dinis-Ribeiro M, Libânio D, Uchima H, Spaander MCW, Bornschein J, Matysiak-Budnik T et al. Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. *Endoscopy*. 2025;57(5):504–554. <https://doi.org/10.1055/a-2529-5025>.
  78. Rugge M, Genta RM; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1807–1808. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.056>.
  79. Stolte M, Meier E, Meining A. Cure of autoimmune gastritis by *Helicobacter pylori* eradication in a 21-year-old male. *Z Gastroenterol*. 1998;36(8):641–643.
  80. Müller H, Rappel S, Wündisch T, Bayerdörffer E, Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by H. pylori eradication. *Digestion*. 2001;64(1):30–39. <https://doi.org/10.1159/000048836>.
  81. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordin C, Delle Fave G. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(10):1723–1731. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01336.x>.
  82. Vannella L, Lahner E, Bordin C, Pillozzi E, Di Giulio E, Corleto VD, et al. Reversal of atrophic body gastritis after H. pylori eradication at long-term follow-up. *Dig Liver Dis*. 2011;43(4):295–299. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.10.012>.
  83. Kotera T, Nishimi Y, Kushima R, Haruma K. Regression of Autoimmune Gastritis after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Casp Res Gastroenterol*. 2023;17(1):34–40. <https://doi.org/10.1159/000528388>.
  84. Sumi N, Haruma K, Urata N, Tanikawa T, Nakamura J, Suehiro M. Autoimmune gastritis with rapid development of corporal atrophy found after H. pylori eradication therapy, report of a case. *I to Chou (Stomach and Intestine)*. 2019;54(7):1053–1057.
  85. Ihara T, Ihara N, Kushima R, Haruma K. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Intern Med*. 2023;62(11):1603–1609. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0533-22>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – С.И. Мозговой, М.А. Ливзан

Написание текста – С.И. Мозговой, О.В. Гаус, М.А. Ливзан, В.А. Рубцов, И.А. Рылская

Обзор литературы – С.И. Мозговой, О.В. Гаус, М.А. Ливзан

Редактирование – С.И. Мозговой, О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.С. Бордин

Утверждение окончательного варианта статьи – С.И. Мозговой, М.А. Ливзан

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Sergei I. Mozgovoi, Maria A. Livzan

Text development – Sergei I. Mozgovoi, Olga V. Gaus, Maria A. Livzan, Vyacheslav A. Rubtsov, Irina A. Rylskaia

Literature review – Sergei I. Mozgovoi, Olga V. Gaus, Maria A. Livzan

Editing – Sergei I. Mozgovoi, Olga V. Gaus, Maria A. Livzan, Dmitry S. Bordin

Approval of the final version of the article – Sergei I. Mozgovoi, Maria A. Livzan

**Информация об авторах:**

**Мозговой Сергей Игоревич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>; simozgovoy@yandex.com

**Гаус Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>; mlivzan@yandex.ru

**Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1г; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4г; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>; dbordin@mail.ru

**Рубцов Вячеслав Александрович**, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>; rubtsov.omgmu@mail.ru

**Рылская Ирина Алексеевна**, студент педиатрического факультета, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0009-0009-1007-8382>; rylskaai329@gmail.com

**Information about the authors:**

**Sergei I. Mozgovoi**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>; simozgovoy@yandex.com

**Olga V. Gaus**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>; mlivzan@yandex.ru

**Dmitry S. Bordin**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4g, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Professor of Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>; dbordin@mail.ru

**Vyacheslav A. Rubtsov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>; rubtsov.omgmu@mail.ru

**Irina A. Rylskaia**, Student of Paediatric Faculty, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1007-8382>; rylskaai329@gmail.com

# Опросник «ГеФест» – новые возможности диагностики ГЭРБ и функциональной диспепсии

И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igor.bakulin@szgmu.ru

Н.В. Бакулина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, natalya.bakulina@szgmu.ru

Ю.Г. Топалова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>, topalova.julias@yandex.ru

С.В. Тихонов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, sergeyvt2702@gmail.com

Н.В. Павлова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>2</sup> ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

## Резюме

**Введение.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и функциональная диспепсия (ФД) – наиболее распространенные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным литературы, распространенность ГЭРБ в мире составляет 5–25%, в России – 11–24%. ФД выявляется примерно у 20% популяции. Синдром диспепсии присутствует примерно у 40% пациентов с ГЭРБ.

**Цель.** Разработать опросник «ГеФест» для выявления изолированных и сочетанных форм ГЭРБ и ФД; оценить его чувствительность, специфичность и удобство применения.

**Материалы и методы.** В наблюдательном исследовании приняло участие 208 пациентов (67 мужчин и 141 женщина) в возрасте 18–65 лет. Участники исследования ежедневно на протяжении 7 дней заполняли разработанный опросник «ГеФест». Пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование, включавшее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и суточную рН-импедансометрию верхних отделов ЖКТ. На основании сопоставления результатов анкетирования и обследования определялась валидность разработанного опросника.

**Результаты.** В исследовании была продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность опросника на уровне 90–100%. Опросник эффективно выявлял изолированные и сочетанные формы ГЭРБ и ФД. Участники исследования тратили около одной минуты на заполнение опросника. Врачи и пациенты высоко оценили удобство применения опросника.

**Выводы.** Опросник «ГеФест» является эффективным и надежным инструментом диагностики и динамического мониторинга ГЭРБ и ФД. Использование опросника может способствовать снижению затрат на диагностику данных заболеваний верхних отделов ЖКТ, включая сочетанные формы, уменьшить потребность в инвазивных процедурах и облегчить выбор лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** изжога, синдром эпигастральной боли, постпрандиальный дистресс-синдром, эзофагогастродуоденоскопия, рН-импедансометрия

**Благодарности:** исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

**Для цитирования:** Бакулин ИГ, Топалова ЮГ, Тихонов СВ, Павлова НВ, Бакулина НВ. Опросник «ГеФест» – новые возможности диагностики ГЭРБ и функциональной диспепсии. *Медицинский совет.* 2025;19(15):28–40. <https://doi.org/10.21518/ms2025-430>.

**Конфликт интересов:** Н.В. Павлова работает в медицинском отделе ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## “GeFest” questionnaire: New diagnostic options for GERD and functional dyspepsia

Igor G. Bakulin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igor.bakulin@szgmu.ru

Natalia V. Bakulina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>, natalya.bakulina@szgmu.ru

Yulia G. Topalova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>, topalova.julias@yandex.ru

Sergey V. Tikhonov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>, sergeyvt2702@gmail.com

Nadezhda V. Pavlova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskij Prospect, St Petersburg, 195067, Russia

<sup>2</sup> Dr. Reddy's Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

## Abstract

**Introduction.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) and functional dyspepsia (FD) are the most common diseases of the upper gastrointestinal tract (GIT). According to the literature, the prevalence of GERD in the world is 5–25%, in Russia – from 12% to 24%. Symptoms of GERD in patients with FD are observed in 1.6–8% of cases, and in some studies – up to 37%. FD is found in approximately 20% of the population. Dyspepsia syndrome is present in approximately 40% of patients with GERD.

**Aim.** To develop the “GeFest” questionnaire to identify isolated and combined forms of GERD and FD, and to evaluate its sensitivity, specificity, and application conveniences.

**Materials and methods.** 208 patients (67 men and 141 women) aged 18–65 years participated in the observational study. Participants completed the “GeFest” questionnaire daily for 7 days. Patients underwent laboratory and instrumental examinations, including esophagogastroduodenoscopy (EGDS) and 24-hour pH-impedancemetry of the upper gastrointestinal tract. The validity of the developed questionnaire was determined by comparing the questionnaire and examination results.

**Results.** The study demonstrated high sensitivity and specificity of the questionnaire (90–100%). The questionnaire effectively identified isolated and combined forms of GERD and FD. Study participants spent approximately 1 minute completing the questionnaire. Physicians and patients highly rated the questionnaire’s ease of use.

**Conclusions.** The “GeFest” questionnaire is an effective and reliable tool for the diagnosis and dynamic monitoring of GERD and FD. Use of the questionnaire can help reduce the cost of diagnosing these upper gastrointestinal diseases, including combined forms, reduce the need for invasive procedures, and facilitate the selection of drug therapy.

**Keywords:** heartburn, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome, “GeFest” questionnaire, esophagogastroduodenoscopy, pH-impedancemetry

**Acknowledgment:** the research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy’s Laboratories.

**For citation:** Bakulin IG, Bakulina NV, Topalova YuG, Tikhonov SV, Pavlova NV. “GeFest” questionnaire: New diagnostic options for GERD and functional dyspepsia. *Meditinskiy Sovet*. 2025;(15):28–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-430>.

**Conflict of interest:** N.V. Pavlova is an employee of Medical Department, Dr. Reddy’s Laboratories LLC. The remaining authors declared no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Симптомы изжоги и диспепсии часто встречаются в амбулаторной практике [1]. Данные симптомы могут указывать как на органические, так и на функциональные заболевания. Отсутствие настороженности и частое самолечение увеличивают риск серьезных осложнений, таких как пищевод Барретта, язвенная болезнь, аденокарцинома пищевода и желудка.

ГЭРБ и ФД – два наиболее часто встречающихся заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с нарушением моторно-вакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, при котором наблюдается регулярный повторяющийся заброс желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого в просвет пищевода. Патологические рефлюксы обуславливают возникновение симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, а также вызывают повреждение слизистой дистального отдела пищевода с формированием дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита, а у части пациентов – цилиндроклеточной метаплазии [2]. Типичный симптомокомплекс ГЭРБ включает изжогу, кислую отрыжку, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед или в ночное время. Симптомом заболевания может быть загрудинная боль, распространяющаяся в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть и левую половину грудной клетки. Помимо основных проявлений заболевания, у пациентов с ГЭРБ могут наблюдаться кашель, охриплость голоса, сухость в горле. По данным литературы, распространенность ГЭРБ в мире составляет 5–25% [3], в Российской Федерации – 11–24% [2, 4]. Данное заболевание включает неэрозивную (до 70% случаев) и эрозивную (до 30% случаев) форму.

ФД характеризуется симптомами боли, жжения, переполнения в эпигастрии или раннего насыщения при отсутствии органической патологии, способной объяснить эти симптомы [5].

Рабочий диагноз «неуточненной» или «необследованной» диспепсии после обследования может трансформироваться в хронический гастрит, язвенную болезнь, желчнокаменную болезнь или злокачественное новообразование [6, 7]. Дифференциальный диагноз между ФД, хроническим гастритом, *H. pylori*-ассоциированной диспепсией все еще вызывает трудности у практикующих врачей [8].

Согласно некоторым исследованиям, симптомы ГЭРБ наблюдаются примерно у 30–40% пациентов с ФД [9–11]. Следует отметить, что частота встречаемости ФД у пациентов с ГЭРБ варьируется в зависимости от формы заболевания: при неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) ФД диагностируется чаще (до 74,3% пациентов), чем при эрозивной (11%) [12, 13].

При диагностике ГЭРБ и ФД используют сбор жалоб, анамнеза, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), в ряде ситуаций – суточную pH-импедансометрию и манометрию пищевода. Диагностика данных заболеваний сложна при сочетании симптомов, присутствии расстройств тревожного и депрессивного спектра [14, 15].

Для помощи практикующим врачам были разработаны опросники для выявления и контроля симптомов ГЭРБ и диспепсии. Некоторые из них оказались неудобными в использовании и требовали много времени для заполнения [15]. Другие были предназначены только для отдельных нозологий [16] и исключали больных с перекрестом синдромов, внутрисистемной коморбидностью, доля которых высока среди больных гастроэнтерологического профиля [17].

В 2004 г. в Университетской клинике префектуры Гумма был создан опросник FSSG (Frequency Scale for the



Symptoms of GERD) [18]. Первоначально предназначенный для ГЭРБ, опросник FSSG также продемонстрировал свою эффективность у пациентов после гастрэктомии [19] и у пациентов с пульмонологической [20, 21], отоларингологической патологией [22], при ортопедических и ревматологических заболеваниях [23–25]. После публикации Римского консенсуса III в 2006 г. его использование расширилось на оценку диспептических проявлений [26, 27]. Модифицированная версия опросника (mFSSG) была разработана для применения у пациентов с ФД [28].

В 2013 г. в российскую клиническую практику был внедрен опросник GerdQ, продемонстрировавший высокую чувствительность (65,4%) и специфичность (91,7%) у пациентов с ГЭРБ [29]. Однако опросник не позволял выявлять сочетание ГЭРБ и ФД. Разработанный позднее опросник QUEST не продемонстрировал более высокой чувствительности и специфичности по сравнению с опросником FSSG [30]. Опросник FSSG остается универсальным инструментом для оценки симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и диспепсии, обеспечивая возможность первичного скрининга, динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой терапии [31].

В связи с положительным опытом применения диагностических опросников для выявления патологии верхних отделов пищеварительного тракта, появлением новых прокинетиков на отечественном рынке возникла необходимость усовершенствования и внедрения новых эффективных опросников в медицинскую практику [32]. Внедрение нового опросника поможет врачам первичного звена в диагностике и лечении ГЭРБ и ФД.

Учитывая представленные выше данные, была сформулирована **цель** исследования: разработать новый диагностический опросник для эффективного выявления изолированных и сочетанных форм ГЭРБ и ФД «ГеФест» (Questionnaire for the Diagnosis of GERD and Functional dyspepsia GeFest), оценить его чувствительность, специфичность и удобство применения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование проводилось с 27 сентября 2021 г. по 29 декабря 2022 г. в двух исследовательских центрах: гастроэнтерологическом и терапевтическом отделениях Клиники Петра Великого, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол заседания №8 от 08.09.2021).

Ежедневно в течение 7 последовательных дней пациенты, соответствующие критериям включения, заполняли разработанный опросник. В исследование было включено 208 пациентов (67 мужчин и 141 женщина) с клиническими проявлениями ГЭРБ и/или ФД, их средний возраст составил  $43,8 \pm 13,5$  года. Основным критерием включения являлось наличие симптомов ГЭРБ и/или ФД. В группу вошли как первичные необследованные пациенты с одним или несколькими характерными симптомами (боль

или жжение в эпигастрии, чувство переполнения после еды, раннее насыщение, возможные тошнота и рвота), так и лица с ранее диагностированными ФД и/или ГЭРБ. При проведении статистического анализа рассматривались две популяции: все включенные участники наблюдательного исследования (Full Analysis Set, FAS) и пациенты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (Per Protocol, PP).

Сбор данных проводился на протяжении 3 визитов: исходно при включении в исследование (Визит 1), а также через 7–10 (Визит 2) и 14–21 день (Визит 3). В рамках Визита 1 пациенту выдавалась анкета-опросник «ГеФест» для самостоятельного ежедневного заполнения в течение последующих 7 дней (*табл. 1*).

Принцип заполнения опросника заключается в ежедневной количественной регистрации симптомов: при однократном появлении симптома выставляется один плюс (соответствует 1 баллу), при двукратном – два плюса (соответствуют 2 баллам), при трех и более эпизодах – три плюса (соответствуют 3 баллам). В ряде исследований и рекомендаций Всемирной гастроэнтерологической организации отмечено, что появление изжоги и/или регургитации два или более раз в неделю служит клиническим маркером ГЭРБ [33–35]. В то же время Монреальское соглашение рекомендует критерии клиники Мауо, согласно которым ГЭРБ диагностируется при наличии изжоги и/или регургитации хотя бы один раз в неделю [36]. В представленном алгоритме интерпретации опросника «ГеФест» для подтверждения диагноза ГЭРБ требуется сумма  $\geq 2$  плюсов (баллов) при условии наличия симптомов не менее 2 дней (блок 1), что эквивалентно наличию изжоги не менее двух дней в неделю.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, синдром болей в эпигастрии (СБЭ) диагностируется при возникновении боли, жжения или дискомфорта в эпигастрии, влияющих на повседневную активность, по крайней мере один раз в неделю. По результатам анкетирования диагноз «СБЭ» выставляется при наличии  $\geq 1$  балла (блок 2). ППДС характеризуется чувством раннего насыщения, постпрандиальным переполнением или нежеланием продолжать прием пищи, возникающими  $\geq 3$  раз в неделю. Для подтверждения диагноза по блоку 3 необходима сумма  $\geq 3$  баллов при условии наличия симптомов не менее 3 дней.

Опросник «ГеФест» представлен в *табл. 1*.

На втором визите врачами-исследователями было получено 208 полностью заполненных анкет-опросников. Врачом выполнялась интерпретация результатов опросника, выставлялся диагноз, а также назначались инструментальные исследования: ЭГДС, 24-часовая рН-импедансометрия и общий анализ крови. Алгоритм интерпретации опросника «ГеФест» предусматривал суммирование балльных оценок в каждом из трех основных разделов, а также совместный анализ комбинаций блоков «1 + 2», «1 + 3» и «2 + 3» для выявления перекрывающейся симптоматики (*табл. 2*). Предварительный диагноз «ГЭРБ» выставляется при сумме  $\geq 2$  баллов по блоку 1 при условии наличия симптома не менее 2 дней,

«ФД СБЭ» (функциональная диспепсия и синдром эпигастриальной боли) – при  $\geq 1$  балла по блоку 2, а «ФД ППДС» (функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром) – при  $\geq 3$  баллов по блоку 3 при наличии симптома не менее 3 дней, учитывая, что максимально за один день можно получить 3 балла. За весь семидневный период максимально можно набрать 84 балла в блоке 1, по 42 балла – в блоках 2 и 3. По итогам

заполнения анкеты на седьмой день выдавалось предварительное заключение.

На третьем визите фиксировались показатели удобства использования, простоты и точности обработки данных опросника «ГеФест», проводилась оценка его применимости и полезности как со стороны врача, так и пациента, а также сопоставление результатов опросника с данными объективных исследований. Дополнительно

● **Таблица 1.** Опросник по диагностике ГЭРБ и функциональной диспепсии «ГеФест»

● **Table 1.** “GeFest” questionnaire for the diagnosis of GERD and functional dyspepsia

Уважаемый пациент!

Для более точной оценки вашего состояния здоровья и назначения вам эффективного лечения просим вас ежедневно на протяжении 7 дней оценивать ваши жалобы. Если жалоба возникла у вас один раз в день, поставьте, пожалуйста, в ячейку соответствующего дня один плюс (+), если два раза в день – два плюса (++), если три раза в день и чаще – три плюса (+++). При отсутствии данной жалобы поставьте «0». Расшифровка полученных данных будет производиться вашим лечащим врачом.

Блоки	Жалобы пациента	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	Общее количество плюсов
Блок 1	1.1. Жжение за грудиной								Общее кол-во плюсов =
	1.2. Отрыжка кислотой, горечью и/или пищей								
	1.3. Жжение, першение, чувство кома в горле								
	1.4. Кашель, не связанный с простудным заболеванием								
Блок 2	2.1. Боль в подложечной области до или после еды								Общее кол-во плюсов =
	2.2. Жжение в подложечной области до или после еды								
Блок 3	3.3. Чувство переполнения в животе после еды								Общее кол-во плюсов =
	3.4. Чувство раннего насыщения, нежелания больше есть, возникающее во время еды								

● **Таблица 2.** Алгоритм расшифровки результатов тестирования опросника «ГеФест» лечащим врачом (оценка результатов опросника производится по 5 блокам)

● **Table 2.** Algorithm for interpreting the “GeFest” questionnaire results by the attending physician (the questionnaire results are assessed in 5 sections)

Блоки	Заболевание	Критерии постановки диагноза	Обведите установленный диагноз(ы) в круг
Блок 1	ГЭРБ	$\geq 2$ плюсов (баллов) данные 1.3 и 1.4 следует расценивать как внепищеводные проявления ГЭРБ	ГЭРБ
Блок 2	ФД СБЭ	$\geq 1$ плюсов (баллов)	ФД СБЭ
Блок 3	ФД ППДС	$\geq 3$ плюсов (баллов)	ФД ППДС
Блок 4	Сочетание ФД СБЭ и ФД ППДС	Блок 2 (ФД СБЭ) $\geq 1$ плюсов (баллов) Блок 3 (ФД ППДС) $\geq 3$ плюсов (баллов)	ФД СБЭ + ФД ППДС
Блок 5	5.1. Сочетание ГЭРБ и ФД СБЭ	Блок 1 (ГЭРБ) $\geq 2$ баллов Блок 2 (ФД СБЭ) $\geq 1$ балла	ГЭРБ + ФД СБЭ
	5.2. Сочетание ГЭРБ и ФД ППДС	Блок 1 (ГЭРБ) набирает $\geq 2$ баллов Блок 3 (ФД ППДС) $\geq 3$ баллов	ГЭРБ + ФД ППДС

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

врач давал общую субъективную оценку информативности опросника. Критериями оценки являлись: возникшие у пациента трудности с заполнением опросника, сложность понимания вопросов, по мнению пациентов, количество допущенных пациентом ошибок, среднее время заполнения опросника в день и время обработки опросника врачом.

Участники могли отказаться от участия в исследовании в любой момент по собственному запросу.

В исследование не включались пациенты с когнитивными расстройствами, психическими заболеваниями, операциями на органах ЖКТ, противопоказаниями для эндоскопии, злоупотреблением алкоголем или наркотическими веществами, беременные и другие состояния, которые могут исказить результаты или подвергнуть пациента риску.

Основными конечными точками исследования было определение чувствительности и специфичности опросника по сравнению с инструментальными методами, а также прогностическая ценность результатов и удобство заполнения опросника для врачей и пациентов.

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета прикладных программ Stata 14 (Stata Statistical Software: Release 14. College Station T:SL, 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст составил  $43,8 \pm 13,5$  года, 67 пациентов (32,2%) были мужского пола и 141 (67,8%) – женского. При проведении статистического анализа было изучено две группы пациентов: все пациенты, включенные в наблюдательное исследование (208 пациентов), и все пациенты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (200 пациентов – 96,2%).

У пациентов без ранее установленного диагноза на первом визите врач оценивал анамнез, жалобы и симптомы кислотозависимых заболеваний, устанавливая диагноз. У пациентов с подтвержденным ранее диагнозом учитывались проявления как ФД, так и ГЭРБ. Диагноз при включении фиксировался по медицинской документации, анамнезу и жалобам, однако не всегда совпадал с диагнозом, установленным после дообследования. На момент включения в исследование 98 пациентов (47,1%) были с диагнозом «ГЭРБ», 72 пациента (34,6%) имели диагноз «ФД СБЭ», 20 пациентов (9,6%) были с диагнозом «ФД ППДС», а также 18 пациентов (8,7%) имели сочетания диагнозов (рисунок, табл. 3). Таким образом, на момент включения в исследование диагноз был определен у всех 208 пациентов, поскольку в подразделе первого визита в ИРК «Терапия ГЭРБ и/или ФД» не предусмотрена ситуация без диагноза: либо терапия ГЭРБ и/или ФД назначалась при ранее установленном заболевании, либо терапия не применялась в силу того, что диагноз был установлен впервые в ходе визита.

Диагноз «ГЭРБ» и/или «ФД» был впервые установлен для 113 (54,3%) пациентов. Диагноз «ГЭРБ» на момент включения в Программу имели 111 пациентов

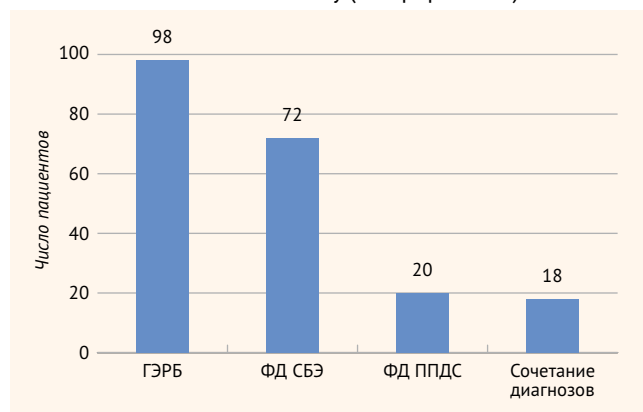
ФАС-популяции, но стадии ГЭРБ были определены у 100 пациентов из 208. Диагноз «ФД СБЭ», «ФД ППДС» и их различные сочетания между собой и с ГЭРБ имели 110 пациентов ФАС-популяции.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались патологии сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, которые отмечались у 69 пациентов (33,2%) и 46 пациентов (22,1%) соответственно (табл. 4).

В ходе проведения инструментальных исследований были получены данные, позволившие оценить состояние ЖКТ у пациентов. По результатам проведения ЭГДС наиболее частым отклонением было наличие признаков воспалительных процессов (гастрит, эзофагит, энтерит, дуоденит), которое отмечалось у 141 пациента (67,8%). По данным 24-часовой рН-импедансометрии, у подавляющего большинства пациентов отмечались те или иные типы рефлюксов, наиболее частыми среди которых были рефлюксы смешанного типа. Среднее число рефлюксов составило  $142,1 \pm 100,4$  на пациента.

● **Рисунок.** Распределение пациентов по основному диагнозу на момент включения в исследование (ФАС-популяция)

● **Figure.** Distribution of patients by primary diagnosis at the time of enrolment into the study (FAS population)



ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

● **Таблица 3.** Распределение пациентов по основному диагнозу на момент включения в программу: ФАС- и PP-группы

● **Table 3.** Patient distribution according to the primary diagnosis at baseline: FAS- and PP-groups

Диагноз	FAS	PP
ГЭРБ	98/208 (47,1%)	95/200 (47,5%)
ФД СБЭ	72/208 (34,6%)	68/200 (34,0%)
ФД ППДС	20/208 (9,6%)	20/200 (10,0%)
Сочетание диагнозов:		
• ГЭРБ + ФД СБЭ	18/208 (8,7%); 9/208 (4,3%)	17/200 (8,5%); 9/200 (4,5%)
• ФД ППДС + ФД СБЭ	5/208 (2,4%)	5/200 (2,5%)
• ГЭРБ + ФД ППДС	3/208 (1,4%)	2/200 (1,0%)
• ГЭРБ + ФД ППДС + ФД СБЭ	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)

Примечание. ФАС – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol).

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

● **Таблица 4.** Данные по наличию сопутствующих заболеваний: FAS- и PP-группы

● **Table 4.** Data on the presence of comorbidities: FAS- and PP-groups

Системы организма	FAS	PP
Сердечно-сосудистая	69/208 (33,2%)	67/200 (33,5%)
Пищеварительная	46/208 (22,1%)	44/200 (22,0%)
Опорно-двигательная	39/208 (18,7%)	38/200 (19,0%)
Мочевыделительная	36/208 (17,3%)	36/200 (18,0%)
Дыхательная	31/208 (14,9%)	29/200 (14,5%)
Эндокринная	22/208 (10,6%)	21/200 (10,5%)
Другое	11/208 (5,3%)	11/200 (5,5%)
Нервная	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol).

Основной задачей исследования являлся расчет диагностических характеристик опросника «ГеФест» при сопоставлении его результатов с результатами следующих методов верификации: ЭГДС, 24-часовая рН-импедансометрия с контрольным определением позиции датчиков с помощью рентгенографии пищевода, общий анализ крови (ОАК).

Сравнение данных, полученных с помощью опросника «ГеФест», с результатами верифицирующих методов показало, что основные диагностические параметры (чувствительность, специфичность, диагностическая точность) достигли очень высоких значений в диапазоне от 90 до 100%. Расчет 95%-ных доверительных интервалов подтвердил, что в генеральной совокупности данные показатели составят не менее 85% для каждого из трех ключевых диагнозов (ГЭРБ, ФД СБЭ, ФД ППДС) и их комбинаций. В частности, опросник «ГеФест» продемонстрировал высокую степень соответствия результатам ЭГДС (табл. 5, 6), 24-часовой рН-метрии (табл. 7, 8) и общего анализа крови (табл. 9, 10) при диагностике всех основных форм заболеваний и их сочетаний. Диагностические показатели, такие как АУС, чувствительность и специфичность, в большинстве случаев превышали 90% и иногда приближались к 100% как в анализе FAS, так и PP-популяции. При этом доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов не превышала 3%, что свидетельствует о высокой надежности инструмента.

Для оценки влияния различных факторов на вероятность постановки диагнозов по опроснику «ГеФест» были построены модели логистической регрессии для каждого диагноза и их комбинаций. В анализ включались следующие факторы: пол, возраст, стадия ГЭРБ (при наличии), длительность основного диагноза, факт первичного

● **Таблица 5.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с ЭГДС при постановке диагноза «ГЭРБ», «ФД СБЭ», «ФД ППДС»: FAS- и PP-группы

● **Table 5.** Diagnostic characteristics of the “GeFest” questionnaire when comparing with EGDS findings for diagnosing GERD, FD EPS, and FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ГЭРБ»						
AUC	0,974	0,949	0,999	0,976	0,951	1,000
Чувствительность	0,978	0,885	0,999	0,978	0,882	0,999
Специфичность	0,969	0,929	0,999	0,974	0,935	0,993
Точность (общая валидность)	0,971	0,938	0,989	0,975	0,943	0,992
Диагноз «ФД СБЭ»						
AUC	0,958	0,913	1,000	0,956	0,908	1,000
Чувствительность	0,917	0,775	0,983	0,912	0,763	0,981
Специфичность	1,000	0,979	1,000	1,000	0,978	1,000
Точность (общая валидность)	0,986	0,958	0,997	0,985	0,957	0,997
Диагноз «ФД ППДС»						
AUC	0,995	0,988	1,000	0,993	0,992	1,000
Чувствительность	1,000	0,692	1,000	1,000	0,692	1,000
Специфичность	0,999	0,964	0,999	0,995	0,971	1,000
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,995	0,973	1,000

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия постприанальный дистресс-синдром.



● **Таблица 6.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с ЭГДС при постановке диагноза «ФД СБЭ + ФД ППДС», «ГЭРБ + ФД СБЭ», «ГЭРБ + ФД ППДС»: FAS- и PP-группы

● **Table 6.** Diagnostic characteristics of the “GeFest” questionnaire when compared with EGDS for diagnosing FD EPS + FD PPDS, GERD + FD EPS, GERD + FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ФД СБЭ + ФД ППДС»						
AUC	0,993	0,984	1,000	0,993	0,983	1,000
Чувствительность	1,000	0,939	1,000	1,000	0,938	1,000
Специфичность	0,987	0,952	0,998	0,986	0,950	0,998
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,990	0,964	0,999
Диагноз «ГЭРБ + ФД СБЭ»						
AUC	0,976	0,960	0,992	0,978	0,963	0,994
Чувствительность	1,000	0,912	1,000	1,000	0,908	1,000
Специфичность	0,952	0,908	0,979	0,957	0,913	0,983
Точность (общая валидность)	0,962	0,926	0,983	0,965	0,929	0,986
Диагноз «ГЭРБ + ФД ППДС»						
AUC	0,995	0,987	1,000	0,995	0,987	1,000
Чувствительность	1,000	0,824	1,000	1,000	0,815	1,000
Специфичность	0,989	0,962	0,999	0,989	0,961	0,999
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,990	0,964	0,999

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

● **Таблица 7.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с 24-часовой pH-метрией при постановке диагноза «ГЭРБ», «ФД СБЭ», «ФД ППДС»: FAS- и PP-группы

● **Table 7.** Diagnostic characteristics of the “GeFest” questionnaire when compared with 24-hour pH-metry for diagnosing GERD, FD EPS, and FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ГЭРБ»						
AUC	0,980	0,957	1,000	0,979	0,955	1,000
Чувствительность	0,979	0,889	1,000	0,978	0,885	0,999
Специфичность	0,981	0,946	0,996	0,981	0,944	0,996
Точность (общая валидность)	0,981	0,952	0,995	0,980	0,950	0,995
Диагноз «ФД СБЭ»						
AUC	0,971	0,932	1,000	0,970	0,928	1,000
Чувствительность	0,943	0,808	0,993	0,939	0,798	0,993
Специфичность	1,000	0,979	1,000	1,000	0,978	1,000
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,990	0,964	0,999
Диагноз «ФД ППДС»						
AUC	0,998	0,993	1,000	1,000	1,000	1,000
Чувствительность	1,000	0,715	1,000	1,000	0,715	1,000
Специфичность	0,995	0,972	1,000	1,000	0,981	1,000
Точность (общая валидность)	0,995	0,974	1,000	1,000	0,982	1,000

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

- **Таблица 8.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с 24-часовой рН-метрией при постановке диагноза «ФД СБЭ + ФД ППДС», «ГЭРБ + ФД СБЭ», «ГЭРБ + ФД ППДС»: FAS- и PP-группы
- **Table 8.** Diagnostic characteristics of the "GeFest" questionnaire when compared with 24-hour pH-metry for diagnosing FD EPS + FD PPDS, GERD + FD EPS, and GERD + FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ФД СБЭ + ФД ППДС»						
AUC	0,990	0,979	1,000	0,990	0,978	1,000
Чувствительность	1,000	0,938	1,000	1,000	0,937	1,000
Специфичность	0,980	0,943	0,996	0,979	0,940	0,996
Точность (общая валидность)	0,986	0,958	0,997	0,985	0,957	0,997
Диагноз «ГЭРБ + ФД СБЭ»						
AUC	0,988	0,976	1,000	0,987	0,975	1,000
Чувствительность	1,000	0,920	1,000	1,000	0,914	1,000
Специфичность	0,976	0,939	0,993	0,975	0,937	0,993
Точность (общая валидность)	0,981	0,952	0,995	0,980	0,950	0,995
Диагноз «ГЭРБ + ФД ППДС»						
AUC	0,997	0,992	1,000	0,997	0,992	1,000
Чувствительность	1,000	0,832	1,000	1,000	0,824	1,000
Специфичность	0,995	0,971	1,000	0,995	0,970	1,000
Точность (общая валидность)	0,995	0,974	1,000	0,995	0,973	1,000

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (*per protocol*). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

- **Таблица 9.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с ОАК при постановке диагноза «ГЭРБ», «ФД СБЭ», «ФД ППДС»: FAS- и PP-группы
- **Table 9.** Diagnostic characteristics of the "GeFest" questionnaire when compared with a complete blood count for diagnosing GERD, FD EPS, and FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ГЭРБ»						
AUC	0,982	0,967	0,996	0,984	0,970	0,998
Чувствительность	1,000	0,920	1,000	1,000	0,918	1,000
Специфичность	0,963	0,922	0,987	0,968	0,927	0,990
Точность (общая валидность)	0,971	0,938	0,989	0,975	0,943	0,992
Диагноз «ФД СБЭ»						
AUC	0,979	0,947	1,000	0,978	0,944	1,000
Чувствительность	0,969	0,838	0,999	0,967	0,828	0,999
Специфичность	0,989	0,960	0,999	0,988	0,958	0,999
Точность (общая валидность)	0,986	0,958	0,997	0,985	0,957	0,997
Диагноз «ФД ППДС»						
AUC	0,995	0,988	1,000	0,997	0,992	1,000
Чувствительность	1,000	0,692	1,000	1,000	0,692	1,000
Специфичность	0,990	0,964	0,999	0,995	0,971	1,000
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,995	0,973	1,000

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (*per protocol*). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

диагностирования, наличие симптомов: кашель, одышка, охриплость голоса, сухость в горле, быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота, проводимая терапия основного заболевания и наличие сопутствующих патологий. В результате было показано, что вероятность диагностики ГЭРБ по опроснику «ГеФест» была статистически значимо связана только с этапом развития заболевания: при увеличении степени ГЭРБ шансы постановки диагноза возрастали примерно в 3 раза (OR = 3,070; 95% ДИ: 1,647–5,723;

$p < 0,001$ ). Пол, возраст, длительность диагноза и другие факторы значимого влияния не оказывали (табл. 11).

Для диагноза «ФД СБЭ» и «ФД ППДС» статистически значимых факторов, влияющих на постановку диагноза по опроснику, выявлено не было.

Анализ данных по удобству использования, простоте заполнения и точности обработки результатов опросника «ГеФест» показал, что большинство пациентов не испытывали трудностей при его заполнении, а время на это

● **Таблица 10.** Диагностические характеристики опросника «ГеФест» при сопоставлении с ОАК при постановке диагноза «ФД СБЭ + ФД ППДС», «ГЭРБ + ФД СБЭ», «ГЭРБ + ФД ППДС»: FAS- и PP-группы

● **Table 10.** Diagnostic characteristics of the “GeFest” questionnaire when compared with a complete blood count (CBC) for diagnosing FD EPS + FD PPDS, GERD + FD EPS, and GERD + FD PPDS: FAS- and PP-groups

Показатель	FAS			PP		
	Среднее значение	95% ДИ		Среднее значение	95% ДИ	
Диагноз «ФД СБЭ + ФД ППДС»						
AUC	0,980	0,965	0,996	0,980	0,963	0,996
Чувствительность	1,000	0,935	1,000	1,000	0,934	1,000
Специфичность	0,961	0,917	0,986	0,959	0,913	0,985
Точность (общая валидность)	0,971	0,938	0,989	0,970	0,936	0,989
Диагноз «ГЭРБ + ФД СБЭ»						
AUC	0,982	0,968	0,996	0,987	0,975	1,000
Чувствительность	1,000	0,916	1,000	1,000	0,914	1,000
Специфичность	0,964	0,923	0,987	0,975	0,937	0,993
Точность (общая валидность)	0,971	0,938	0,989	0,980	0,950	0,995
Диагноз «ГЭРБ + ФД ППДС»						
AUC	0,995	0,987	1,000	0,995	0,987	1,000
Чувствительность	1,000	0,824	1,000	1,000	0,815	1,000
Специфичность	0,989	0,962	0,999	0,989	0,961	0,999
Точность (общая валидность)	0,990	0,966	0,999	0,990	0,964	0,999

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (*per protocol*). ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД СБЭ – функциональная диспепсия и синдром болей в эпигастрии, ФД ППДС – функциональная диспепсия и постпрандиальный дистресс-синдром.

● **Таблица 11.** Параметры логистической регрессии для постановки диагноза «ГЭРБ» с помощью опросника «ГеФест» (FAS-популяция)

● **Table 11.** Logistic regression parameters for diagnosing GERD using the “GeFest” questionnaire (FAS population)

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Пол (жен. = реф.)	0,918	0,830	0,420	2,005
Возраст, на 1 год	0,991	0,655	0,953	1,031
Стадия ГЭРБ	3,070	<0,001	1,647	5,723
Давность диагноза, на 1 год	1,077	0,590	0,821	1,413
Впервые поставленный диагноз	-	0,987	-	-
Наличие симптомов: кашель, одышка, чаще возникающие в положении лежа, охриплость голоса, сухость в горле, быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота	2,162	0,100	0,863	5,417
Наличие симптомов: быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота	-	-	-	-
Наличие терапии основного заболевания	-	0,987	-	-
Наличие сопутствующих заболеваний	0,926	0,879	0,343	2,497

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

составляло всего 1 мин в день (табл. 12). Врачи оценили применимость и полезность опросника как «отлично» в 100% случаев, пациенты – в 86,5% (табл. 13).

Анализ результатов оценки применимости и полезности опросника пациентом в зависимости от пола, возраста и основного диагноза не выявил статистически значимых различий между подгруппами пациентов (табл. 13;  $p > 0,05$ ).

Анализ результатов общей субъективной оценки информативности опросника «ГеФест» врачом показал, что в 90% случаев диагноз был подтвержден (табл. 14).

За весь период наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также случаев преждевременного выбытия пациентов из исследования. Поскольку опросник не является интервенционной процедурой и его заполнение занимает не более 1 мин в день, он обладает высоким профилем безопасности и может применяться пациентами любого пола и возраста.

Разработка и валидация опросника «ГеФест» продемонстрировали его эффективность в диагностике как изолированных, так и сочетанных форм ГЭРБ и ФД. В отличие от аналогичных инструментов, опросник охватывает симптомы обеих патологий, обеспечивая высокую диагностическую точность, что особенно важно в условиях первичного звена здравоохранения, где требуется быстрое и надежное выявление заболеваний.

Результаты подтверждают, что использование опросника «ГеФест» может снизить потребность в дорогостоящих

и инвазивных методах диагностики, таких как ЭГДС и pH-импедансометрия, особенно у пациентов без симптомов «красных флагов».

Простота и удобство заполнения делают опросник «ГеФест» удобным и эффективным инструментом для динамического мониторинга и оценки эффективности терапии. Это особенно актуально для пациентов с рефрактерными к ИПП формами ГЭРБ, где своевременная коррекция лечения может значительно улучшить прогноз. Опросник рекомендован для заполнения на приеме у врача в качестве диагностического инструмента.

Особый интерес представляет сравнение опросника «ГеФест» с уже известным опросником GERDQ (Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire), который, несмотря на свою простоту и широкое применение в скрининге ГЭРБ, демонстрирует более низкие диагностические характеристики: чувствительность – 65% и специфичность – 71%, как показано в валидационных исследованиях [37]. Преимущества опросника «ГеФест» перед GERDQ заключаются в более высокой точности диагностики, что делает его предпочтительным для исключения или подтверждения заболевания с минимальным риском ложных результатов.

В отличие от GERDQ, ориентированного исключительно на ГЭРБ, опросник «ГеФест» диагностирует не только ГЭРБ, но и ФД (СБЭ и ПДС) и их комбинации, в то время как GERDQ фокусируется преимущественно на рефлюксных симптомах и часто упускает диспептические компоненты [38].

● **Таблица 12.** Результаты оценки удобства применения, простоты и точности обработки результатов опросника «ГеФест»: FAS- и PP-группы

● **Table 12.** Results of evaluating the ease of use, simplicity, and accuracy of the processing of “GeFest” questionnaire findings: FAS- and PP-groups

Показатель	Значение	FAS	PP
У пациента возникли трудности с заполнением опросника	Да	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)
Пациенты отметили сложность вопросов для понимания	Да	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)
Пациентом было допущено ошибок при заполнении (число)	0	203/208 (97,6%)	196/200 (98,0%)
	1	3/208 (1,4%)	3/200 (1,5%)
	2	2/208 (1,0%)	1/200 (0,5%)
Среднее время заполнения опросника пациентом в день (мин)	1	191/208 (91,8%)	186/200 (93,0%)
	2	15/208 (7,2%)	12/200 (6,0%)
	3	2/208 (1,0%)	2/200 (1,0%)
Время обработки опросника врачом (мин)	1	207/208 (99,5%)	207/200 (99,5%)
	2	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol).

● **Таблица 13.** Результаты оценки применимости и полезности опросника «ГеФест» врачом и пациентом: FAS- и PP-группы

● **Table 13.** Results of the physician and patient's assessment of the applicability and usefulness of the “GeFest” questionnaire: FAS- and PP-groups

Показатель	Значение	FAS	PP
Оценка врача	Отлично	208/208 (100,0%)	200/200 (100,0%)
Оценка пациента	Отлично	180/208 (86,5%)	174/200 (87,0%)
	Хорошо	25/208 (12,0%)	23/200 (11,5%)
	Удовлетворительно	3/208 (1,4%)	3/200 (1,5%)

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol).

● **Таблица 14.** Результаты общей субъективной оценки информативности опросника «ГеФест» врачом: FAS- и PP-группы

● **Table 14.** Results of the physician's overall subjective assessment of the informative value of the “GeFest” questionnaire: FAS- and PP-groups

Результат	FAS	PP
Диагноз подтвержден	187/208 (89,9%)	180/200 (90,0%)
Диагноз не подтвержден	4/208 (1,9%)	4/200 (2,0%)
Отсутствует	2/208 (1,0%)	1/200 (0,5%)
Требуется дополнительное наблюдение и обследование	1/208 (0,5%)	1/200 (0,5%)
Другое	14/208 (6,7%)	14/200 (7,0%)

Примечание. FAS – все субъекты, включенные в наблюдательное исследование (Full analysis set); PP – все субъекты, завершившие участие без существенных отклонений от протокола (per protocol).



Кроме того, опросник «ГеФест» валидирован как для первичных необследованных пациентов с симптомами (боль/жжение в эпигастрии, переполнение после еды, тошнота), так и для пациентов с ранее установленным диагнозом «ГЭРБ» или «ФД». Диагностические характеристики остаются высокими в обеих группах (FAS- и PP-популяции). GERDQ чаще используется для скрининга симптомов, но его точность ниже в группах с подтвержденным диагнозом (чувствительность – 54–66%).

Для ГЭРБ опросник «ГеФест» показывает превосходство (точность – 97–99%), для ФД СБЭ/ППДС – аналогично высокие показатели (96–99%) с возможностью дифференциации комбинаций. GERDQ не дифференцирует ФД и фокусируется на рефлюксе, что ограничивает его при преобладании эпигастральных симптомов или дистресса.

Удобство использования опросника «ГеФест» (ежедневное заполнение за 1–3 мин без трудностей у большинства пациентов, оценка «отлично» у 100% врачей и 86,5% – у пациентов) также превосходит разовый формат GERDQ, позволяя мониторить динамику симптомов, хотя оба инструмента просты в применении. В целом опросник «ГеФест» представляет собой более универсальный и точный инструмент для клинической практики, особенно в популяциях со смешанными кислотозависимыми заболеваниями, что подчеркивает необходимость его дальнейшей валидации в многоцентровых исследованиях.

## Выводы

В рамках данного наблюдательного исследования был разработан опросник «ГеФест», предназначенный для выявления ФД (ФД СБЭ и ФД ППДС) и ГЭРБ или их сочетанных форм.

Результаты применения опросника, сопоставленные с данными различных верифицирующих методов, показали его высокую диагностическую эффективность с характеристиками точности в диапазоне 90–100%. Было показано, что опросник «ГеФест» является эффективным инструментом диагностики ГЭРБ и ФД, включая их сочетанные формы. Опросник демонстрирует высокую чувствительность (95%) и специфичность (92%), превосходя многие существующие опросники.

Анализ удобства использования показал, что большинство пациентов не испытывали трудностей с заполнением, затрачивая на это не более 1 мин в день. Благодаря сочетанию высокой точности, простоты и удобства заполнения, опросник «ГеФест» может быть рекомендован для диагностики патологий верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов любого пола и возраста.

Простота использования и быстрота заполнения делают его удобным для врачей первичного звена и пациентов, что позволяет сократить потребность в инвазивных исследованиях, снижает затраты на диагностику и время врачебного приема. Опросник подходит для динамического мониторинга, что особенно важно при длительном наблюдении за пациентами с хроническими заболеваниями ЖКТ.

Опросник «ГеФест» рекомендуется применять для первичного скрининга в амбулаторной практике, дифференциальной диагностики кислотозависимых заболеваний и мониторинга динамики симптомов. Для повышения убедительности представленных выводов и практических рекомендаций необходимы дополнительные исследования, включая многоцентровые валидации.



Поступила / Received 09.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2025

Принята в печать / Accepted 15.09.2025

## Список литературы / References

1. Лазебник ЛБ, Лялюкова ЕА, Алексеенко СА, Самсонов АА, Сереброва СЮ, Цуканов ВВ, Карева ЕН. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):167–173. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/561>.
2. Lazebnik LB, Lyalyukova EA, Alexeenko SA, Samsonov AA, Serebrova SYu, Tsukanov VV, Kareva EN. Diagnostic evaluation of patient with dyspepsia syndrome and heartburn by gp and primary care physician: need of a new & simple questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):167–173. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/561>.
3. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
4. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
5. Wickramasinghe N, Devanarayana NM. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025;16(1):97918. 10.4292/wjgpt.16.1.97918.
6. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159–165. <https://doi.org/10.1111/dote.12310>.
7. 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>.
8. 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>.
9. Oppong P, Debabrata Majumdar, John Atherton, James Bebb. Helicobacter pylori infection and peptic ulcers. *Medicine*. 2015;43(4):215–222. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.01.008>.
10. Бакулина НВ, Топалова ЮГ, Тихонов СВ. Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с синдромом диспепсии, не ассоциированным с инфекцией Helicobacter pylori. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024;16(3):110–123. <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>.
11. Bakulina NV, Topalova YG, Tikhonov SV. Clinical and laboratory-instrumental characteristics of patients with dyspepsia syndrome not associated with Helicobacter pylori infection. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(3):110–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov635377>.

8. Бакулина НВ, Оганезова ИА, Топалова ЮГ, Бакулин ИГ. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский совет*. 2021;(15):30–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39>.
9. Choung RS, Locke GR 3<sup>rd</sup>, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):229–234, e106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x>.
10. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):39–48.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.041>.
11. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639–648. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>.
12. Noh YW, Jung HK, Kim SE, Jung SA. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.2.148>.
13. Malik A, Ud Din R, Mahrosh A, Naem I, Aamir H, Arshad Khan A. Risk factors of functional dyspepsia, gastrointestinal reflux disease and non-erosive reflux disease. *Scripta Medica*. 2024;55(6):735–741. <https://doi.org/10.5937/scriptamed55-53327>.
14. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–1156. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x>.
15. Stanghellini V, Armstrong D, Monnikes H, Bardhan KD. Systematic review: do we need a new gastroesophageal reflux disease questionnaire? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:463–479. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2004.01861.x>.
16. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(5):437–444. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802e849f>.
17. Ghoshal UC, Singh R. Frequency and risk factors of functional gastrointestinal disorders in a rural Indian population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:378–387. <https://doi.org/10.1111/jgh.13465>.
18. Saraghi RH, Rey I. FSSG Scale System in Comparison with GERD Questionnaires in Predicting Endoscopic Findings with Reflux Esophagitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2012;13(3):136–140. Available at: <https://www.ina-jghe.com/index.php/jghe/article/view/388/617>.
19. Manabe N, Haruma K, Hata J, Kamada T, Kusunoki H. Differences in recognition of heartburn symptoms between Japanese patients with gastroesophageal reflux, physicians, nurses, and healthy lay subjects. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:398–402. <https://doi.org/10.1080/00365520701815074>.
20. Enjoji M, Yamada H, Kojima K, Inokuchi M, Kato K, Kawano T, Sugihara K. Scoring system for evaluating functional disorders following laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *J Surg Res*. 2010;164(2):e229–33. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.08.041>.
21. Jinnai M, Niimi A, Takemura M, Matsumoto H, Konda Y, Mishima M. Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications: a case report. *Cough*. 2008;15:4–5. Available at: <https://coughjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-9974-4-5>.
22. Oridate N, Takeda H, Mesuda Y, Nishizawa N, Furuta Y, Asaka M, Fukuda S. Evaluation of upper abdominal symptoms using the frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol*. 2008;43:519–523. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2189-2>.
23. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H, Kamo K, Shimada Y. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:1193–1198. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0777-x>.
24. Togawa R, Ohmure H, Sakaguchi K, Takada H, Oikawa K, Nagata J et al. Gastroesophageal reflux symptoms in adults with skeletal class III malocclusion examined by questionnaires. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;136:10e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.09.025>.
25. Yamane Y, Yamaguchi T, Tsumori M, Yamauchi M, Yano S, Yamamoto M et al. Elcatonin is effective for lower back pain and the symptoms of gastroesophageal reflux disease in elderly osteoporotic patients with kyphosis. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:215–220. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00676.x>.
26. Muro Y, Sugiura K, Nitta Y, Mitsuma T, Hoshino K, Usuda T et al. Scoring of reflux symptoms associated with scleroderma and the usefulness of rabeprazole. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3 Suppl):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19796556>.
27. Drossman DA, Corazzari E, Delvaux M (eds.). *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 3<sup>rd</sup> ed.* McLean, VA: Degnon Associates; 2006.
28. Nagahara A, Asaoka D, Hojo M, Oguro M, Shimada Y, Ishikawa D et al. Observational comparative trial of the efficacy of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for uninvestigated dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25 (Suppl. 1):122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06218.x>.
29. Кайбышева ВО, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Сторонова ОА, Коньков МО, Маев ИВ, Ивашкин ВТ. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(5):15–23. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/1227>.
30. Kaybysheva VO, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Storonova OA, Konkov MYu, Mayev IV, Ivashkin VT. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(5):15–23. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/1227>.
31. Kusano M, Hosaka H, Kawada A, Kuribayashi Sh, Shimoyama Y, Kawamura O, Moki F. Development and evaluation of modified frequency scale for the symptoms of GERD to distinguish functional dyspepsia from non-erosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(7):1187–1191. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07121.x>.
32. Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Yanagisawa S, Shiba T, Sakaguchi T et al. Comparative Study of 2 Different Questionnaires in Japanese Patients: The Quality of Life and Utility Evaluation Survey Technology Questionnaire (QUEST) Versus the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (FSSG). *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):54–60. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.54>.
33. Бакулин ИГ, Хлынов ИБ, Саблин ОА, Пахомова ИГ, Павлова НВ. Клиническая эффективность применения ациотиамид у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;17(13):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.
34. Bakulin IG, Khlynov IB, Sablin OA, Pakhomova IG, Pavlova NV. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.
35. Hunt RH, Armstrong D, Katelaris P, Afihene MY, Bane A, Bhatia SJ et al. *ГЭРБ. Глобальные перспективы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации*. World Gastroenterology Organization; 2015. 42 с. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf>.
36. Moraes-Filho J, Ceccanello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E; Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05476.x>.
37. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:539–547. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62245-9](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62245-9).
38. Vakil N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
39. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):1030–1038. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x>.
40. Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, Johnsson F. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):31. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-31>.

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

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

**Информация об авторах:**

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор, директор Института терапии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; igor.bakulin@szgmu.ru

**Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; natalya.bakulina@szgmu.ru

**Топалова Юлия Геннадьевна**, ассистент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; topalova.julias@yandex.ru

**Тихонов Сергей Викторович**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; sergeyvt2702@gmail.com

**Павлова Надежда Викторовна**, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

**Information about the authors:**

**Igor G. Bakulin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Therapy, Head of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S.M. Riss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskij Prospect, St Petersburg, 195067, Russia; igor.bakulin@szgmu.ru

**Natalia V. Bakulina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskij Prospect, St Petersburg, 195067, Russia; natalya.bakulina@szgmu.ru

**Yulia G. Topalova**, Assistant, Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskij Prospect, St Petersburg, 195067, Russia; topalova.julias@yandex.ru

**Sergey V. Tikhonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskij Prospect, St Petersburg, 195067, Russia; sergeyvt2702@gmail.com

**Nadezhda V. Pavlova**, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories Ltd; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., St Petersburg, 115035, Russia; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

# Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка (5-летнее наблюдение)

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

И.В. Зверков, <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>, Prof.IgorZverkov@mail.ru

Л.В. Масловский<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>, lemas3@yandex.ru

А.Г. Шулешова, <https://orcid.org/0000-0003-1201-5931>, Shuleshova@yandex.ru

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

## Резюме

**Введение.** В международных рекомендациях Маастрихт VI определены наиболее эффективные методы диагностики и лечения язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Изучению дальнейшего течения язвенной болезни желудка (ЯБЖ) после успешной эрадикации уделяется меньшее внимание.

**Цель.** Оценить влияние успешной эрадикации *H. pylori* на дальнейшее течение ЯБЖ.

**Материалы и методы.** 20 больным ЯБЖ после успешной эрадикации *H. pylori* тройной комбинацией препаратов ежегодно в течение 5 лет проводили ЭГДС со взятием биопсий на *H. pylori*, эндоскопическую pH-метрию, исследовали динамику клинической картины, уровни гастрина и соматостатина в крови.

**Результаты.** За 5-летний период наблюдения выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 50% случаев (в 83% случаев из них рецидивы носили малосимптомный и бессимптомный характер), по ЭГДС – в 60% случаев (из них в 15% случаев фиксировалась язва и в 45% – эрозии желудка). Рецидив *H. pylori*-инфекции зафиксирован у 45% больных (из них в 15% при язве желудка и в 30% при эрозиях желудка), причем у 15% больных причиной эрозий желудка явился прием НПВС; сопровождался слабой и умеренной степенью обсемененности *H. pylori* и воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ).

**Заключение.** Пятилетний период наблюдения за течением ЯБЖ после успешной эрадикации показал, что рецидивирует *H. pylori* в 45% случаев с изменением характера течения ЯБЖ, при этом преобладало доброкачественное течение (малосимптомное и бессимптомное), которое сопровождалось слабыми и умеренными степенями обсемененности *H. pylori* и воспаления СОЖ.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, *H. pylori*-инфекция, успешная эрадикация, 5-летний срок наблюдения, доброкачественный рецидив

**Для цитирования:** Минушкин ОН, Зверков ИВ, Масловский ЛВ, Шулешова АГ. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка (5-летнее наблюдение). *Медицинский совет*. 2025;19(15):42–47. <https://doi.org/10.21518/ms2025-423>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Remote results of successful eradication *Helicobacter pylori* of patients with gastric ulcer (5-year follow-up)

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

Igor V. Zverkov, <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>, Prof.IgorZverkov@mail.ru

Leonid V. Maslovskii<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>, lemas3@yandex.ru

Alla G. Shuleshova, <https://orcid.org/0000-0003-1201-5931>, Shuleshova@yandex.ru

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

## Abstract

**Introduction.** The Maastricht VI international guidelines define the most effective methods for diagnosing and treating *H. pylori*-associated peptic ulcer disease (PUD). Less attention has been paid to the subsequent course of PUD after successful eradication.

**Aim.** To evaluate the impact of successful *H. pylori* eradication on the subsequent course of gastric ulcer disease (GUD).

**Materials and methods.** Twenty patients with PUD after successful *H. pylori* eradication with a triple drug combination underwent annual EGDS for 5 years, including *H. pylori* biopsies, endoscopic pH monitoring, clinical dynamics, and blood gastrin and somatostatin levels.

**Results.** Over a 5-year observation period, disease recurrences were detected: by clinical manifestations – in 50% of cases (in 83% of cases, relapses were low-symptom or asymptomatic), by EGDS – in 60% of cases (of which ulcers were recorded



in 15% of cases and gastric erosions in 45%). Recurrence of *H. pylori* infection was recorded in 45% of patients (of which 15% – with gastric ulcers and 30% – with gastric erosions), and in 15% of patients, the cause of gastric erosions was the use of NSAIDs; it was accompanied by weak to moderate degrees of *H. pylori* contamination and gastrointestinal tract inflammation.

**Conclusion.** A 5-year follow-up of PUD after successful eradication showed that *H. pylori* recurrence occurred in 45% of cases, with changes in the course of PUD. Benign (low-symptom and asymptomatic) recurrence was predominant, accompanied by mild to moderate *H. pylori* contamination and GM inflammation.

**Keywords:** peptic ulcer disease, *H. pylori*-infection, successful eradication, 5-year follow-up, benign recurrence

**For citation:** Minushkin ON, Zverkov IV, Maslovskii LV, Shuleshova AG. Remote results of successful eradication *Helicobacter pylori* of patients with gastric ulcer (5-year follow-up). *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-423>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь (ЯБ) по-прежнему остается наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Патогенетическая роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии и хронизации язвы в настоящее время является общепризнанной [1–4]. Основной формой лечения таких больных является эрадикация *H. pylori*-инфекции. Последние международные рекомендации (Маастрихт-V, 2015 г., Маастрихт-V1, 2021 г.) посвящены совершенствованию эрадикационной терапии, в зависимости от резистентности *H. pylori* к антибиотикам определены наиболее эффективные схемы эрадикации [2, 3]. В большом количестве исследований, посвященных отдаленным результатам эрадикационной терапии, в основном оценивается частота, сроки возникновения ре-инфицирования *H. pylori*, ассоциированные факторы [5–8]. Изучению дальнейшего течения ЯБ после успешной эрадикации уделяется меньшее внимание [9, 10]. Успешная эрадикация *H. pylori* у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки приводит к удлинению периода ремиссии заболевания; изменению типа течения язвенной болезни; изменению клинических проявлений, которые становятся менее выраженными; изменяется субстрат обострения ЯБ, который не всегда является «язвой» [9].

Анализ рандомизированных контролируемых исследований краткосрочного и долгосрочного лечения ЯБ у взрослых с положительным результатом теста на *H. pylori* (по базе данных систематических обзоров Cochrane с 1980 г. по 2016 г.) включал в общей сложности 55 исследований. При этом оценке отдаленных результатов эрадикационной терапии больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) было посвящено всего 15 исследований. При этом было показано, что в профилактике рецидива язвы желудка эрадикационная терапия превосходила результаты других форм лечения. Ни в одном из исследований не сообщалось о доле пациентов с язвой желудка, не зажившей после начальной терапии, или о доле пациентов с рецидивирующей язвой желудка или пептическими язвами во время поддерживающей терапии противоязвенными препаратами по сравнению с эрадикационной терапией *H. Pylori*. В заключении метаанализа сказано, что эрадикационная терапия *H. pylori* эффективна в предотвращении рецидивов ЯБ двенадцатиперстной кишки и желудка по сравнению с отсутствием лечения. В настоящее время

нет доказательств того, что эрадикационная терапия *H. pylori* является эффективным методом лечения больных ЯБЖ или что она более эффективна в предотвращении рецидивов ЯБ двенадцатиперстной кишки по сравнению с профилактическим приемом противоязвенных препаратов. Однако доверительные интервалы были широкими, и нельзя исключить существенных преимуществ или недостатков эрадикационной терапии *H. pylori* в лечении острых язв желудка по сравнению с отсутствием лечения, а также в предотвращении рецидивов язв двенадцатиперстной кишки по сравнению с лечением язв препаратами других групп [10].

Мы располагаем большим опытом лечения больных ЯБ (около 2 тыс пациентов), значительной части из них проводились различные варианты эрадикационной терапии с изучением отдаленных результатов. Собственные исследования и литературные данные свидетельствуют об эффективности эрадикационной терапии больных дуоденальной язвой, существенно меньше исследована динамика течения ЯБЖ. В этой связи целью являлась оценка влияния успешной эрадикации НР на отдаленное течение ЯБЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 5-летний период были изучены отдаленные результаты течения ЯБЖ у 20 больных после успешной эрадикации *H. pylori* комбинацией препаратов (омепразол, кларитромицин и амоксициллин) в стандартных дозах. В процессе проспективного мониторинга больных ежегодно проводили ЭГДС с изучением морфологического состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ). Биопсия проводилась из тела желудка (ТЖ) и пилорического отдела желудка (ПЖ) с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином, по Гимза без дифференцировки для изучения степени обсемененности *H. pylori*, хронического и активного воспаления (ХВ, АВ) СОЖ, фиксировали частоту рецидивов и длительность ремиссии ЯБЖ. Ремиссия ЯБЖ предполагает отсутствие при ЭГДС морфологического субстрата обострения и клинических проявлений (т. е. бессимптомность), при этом рецидив (или обострение) ЯБЖ предполагает появление при эндоскопии язв желудка в комбинации с эрозиями или без них в желудке и жалоб больного на боли в животе и диспепсических проявлений (симптомное течение) или в виде одних диспепсических проявлений (малосимптомное течение).

Были изучены также исходно и через год наблюдения кислотопродуцирующая функция желудка с помощью эндоскопической pH-метрии, уровни пепсиногена I, гастрин-17 и соматостатина в крови с помощью радиоиммуннологического анализа (РИА).

В статистической обработке при сравнении цифровых данных 2 выборки пользовались t-критерием Стьюдента и точного метода Фишера, считая достоверными различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ ; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В.С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле  $M \pm 2\&$ , где  $M$  – средний арифметический показатель в контрольной группе,  $\&$  – среднее квадратичное отклонение.

● **Таблица 1.** Результаты изучения степеней обсемененности *H. pylori* и воспаления слизистой оболочки желудка

● **Table 1.** Results of the study of the degree of *H. pylori* contamination and inflammation of the gastric mucosa

Сроки / методы	После эрадикации <i>H. pylori</i> (исходно)	Через 1 год	Через 3 года	Через 5 лет
<b>Окраска Гимза</b>	n% (M ± m)	n% (M ± m)	n% (M ± m)	n% (M ± m)
ТЖ, НР: реакции				
положительная	0 (0)	2 (10 ± 7)	4 (20 ± 8)	9 (45 ± 11)*
слабая (+)	0 (0)	2 (10 ± 7)	3 (15 ± 8)	5 (25 ± 10)
умеренная (++)	0 (0)	0 (0)	1 (5 ± 5)	4 (20 ± 8)
выраженная (+++)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
отрицательная	20 (100)	18 (90 ± 7)	16 (80 ± 9)	11 (55 ± 11)*
ПЖ, НР: реакции				
положительная	0 (0)	2 (10 ± 7)	6 (30 ± 10)*	9 (45 ± 11)*
слабая (+)	0 (0)	1 (5 ± 5)	3 (15 ± 8)	4 (20 ± 10)
умеренная (++)	0 (0)	1 (5 ± 5)	3 (15 ± 8)	4 (20 ± 10)
выраженная (+++)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5 ± 5)
отрицательная	20 (100)	18 (90 ± 7)	14 (70 ± 10)	11 (55 ± 11)*
ТЖ (острое и хроническое АВ):	18 (90 ± 7) 2 (10 ± 7)	19 (96 ± 5) 1 (5 ± 5)	20 (100)	20 (100)
степень 1	14 (70 ± 10)	14 (70 ± 10)	13 (65 ± 11)	10 (50 ± 10)
степень 2	4 (20 ± 8)	5 (25 ± 10)	7 (35 ± 11)	9 (45 ± 10)*
степень 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5 ± 5)
ПЖ, АВ:	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
степень 1	15 (75 ± 10)	14 (70 ± 10)	12 (60 ± 10)	10 (50 ± 10)*
степень 2	5 (25 ± 10)	6 (30 ± 10)	8 (40 ± 11)	8 (40 ± 11)
степень 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10 ± 7)

\* Достоверные различия по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ).

Примечание. ТЖ – тело желудка, НР – *H. pylori*, ПЖ – пилорический отдел желудка, АВ – активное воспаление.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты исследования степени обсемененности *H. pylori* и морфологических изменений слизистой оболочки желудка в динамике

Отдаленные результаты по степени обсемененности *H. pylori* и воспаления СОЖ представлены в *табл. 1*.

Как следует из *табл. 1*, через год уровень реинфекции *H. pylori* в СОЖ составил 10% ( $n = 2$ ), через 3 года – 30% ( $n = 6$ ) и через 5 лет – 45% ( $n = 9$ ) соответственно. Исходно через 4–6 нед. после успешной эрадикации у больных в ТЖ и ПЖ преобладали степень 1 и реже степень 2 ХВ и АВ. А уже *через 1 и 3 года* фиксировались: реже 1 и чаще степень 2, появилась степень 3 ХВ и АВ в СОЖ, причем *через 5 лет* повышение степени обсемененности носило достоверный характер. Следует отметить, что изменения степеней ХВ и АВ в СОЖ фиксировались в основном у больных с реинфекцией *H. pylori*.

По данным корейских авторов, частота рецидивов *H. pylori* через год после успешной эрадикации составила 3,9% (9/228), а частота реинфекции – 3,7% (36/970 человеко-лет). Частота реинфекции достигала 5,9% на человека в год в течение первых 24 мес. и 2,0–2,4% на человека в год в дальнейшем [11]. По результатам систематического обзора и метаанализа, опубликованным в 2017 г., глобальные ежегодные показатели рецидива, реинфекции и рецидива *H. pylori*-инфекции в первые 12 мес. после эрадикации составляли 4,3, 3,1 и 2,2% соответственно. Частота рецидивов *H. pylori* была обратно пропорциональна индексу развития человеческого потенциала (ИРЧП) (т.е. 3,1% [95% ДИ 2–4], 6,2% [95% ДИ 4–8] и 10,9% [95% ДИ 6–18] в странах с очень высоким, высоким и средним или низким ИРЧП) ( $p < 0,01$ ) и напрямую пропорциональна распространенности *H. pylori* (10,9% [95% ДИ 7–16], 3,7% [95% ДИ 3–5], 3,4% [95% ДИ 2–5] и 1,6% [95% ДИ 0,5–3] в странах с очень высокой, высокой, средней или низкой местной распространенностью *H. pylori*) ( $p < 0,01$ ) [12].

Таким образом, риск повторного инфицирования *H. pylori* возрастал по мере увеличения срока, прошедшего после эрадикации [13]. Степени обсемененности *H. pylori* и воспаления СОЖ при повторном инфицировании были, как правило, слабыми и умеренными, при этом выраженность воспаления коррелировала со степенью обсеменения *H. pylori* в СОЖ. Полученные результаты подтверждаются выводами других исследований, где частота реинфекции *H. pylori* составляет 5,9–20,0% через 2–3 года наблюдения [11, 13].

### Результаты изучения длительности ремиссии и особенностей течения заболевания

Результаты изучения эндоскопических и клинических данных у 20 больных ЯБЖ после успешной эрадикации в течение 5 лет представлены в *табл. 2*.

Как следует из *табл. 2*, за 5-летний период наблюдения у больных после проведенной успешной эрадикации выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 50% случаев, по эндоскопическим данным – в 60% случаев (в 15% субстратом обострения была язва

● **Таблица 2.** Результаты 5-летнего наблюдения за течением язвенной болезни желудка  
 ● **Table 2.** Results of 5-year observation of the course of gastric ulcer

Показатели	Исходно п (%)	1 год, п (%)	2 года, п (%)	3 года, п (%)	4 года, п (%)	5 лет, п (%)	Итого: п (%)
Ремиссия	0 (0)	17 (85)	14 (70)	13 (65)	11 (55)	8 (40)	8 (40)
Рецидив: язва + эрозии	20 (100) + эрозия 5	1 (5) + эрозия 1	1 (5) + эрозия 1	0 (0) + эрозия 0	0 (0) + эрозия 0	1 (5) + эрозия 0	3 (15) + эрозия 2
Эрозии желудка	0 (0)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	2 (10)	9 (45)
Осложнения	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Симптомное	13 (65)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)*
Малосимптомное	7 (35)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	3 (15)	8 (40)
Бессимптомное	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	2 (10)
Наличие <i>H. pylori</i>	20 (100)	2 (10)	4 (20)	6 (30)	7 (35)	9 (45)	9 (45)

\* Результаты достоверны по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ).

и в 45% – эрозии желудка). Появление язв и эрозий желудка у 12 больных было сопряжено с реинфекцией HP (9 человек), либо приемом НПВС (3 человека). На протяжении всего периода наблюдения больных субстратом обострения достоверно чаще были эрозии по сравнению с язвами желудка ( $p < 0,05$ ).

В самых ранних исследованиях, посвященных влиянию эрадикации на частоту обострений язвы желудка, было показано, что частота рецидивов составила 7% (3/44) после успешной эрадикации *H. pylori* и 48% (30/63) у тех, у кого инфекция сохранялась ( $p < 0,001$ ). Сделан вывод о том, что эрадикация *H. pylori* снижает частоту рецидивов язвы желудка в течение года [14]. В другом исследовании, также сравнивающем эрадикационную и стандартную противоязвенную терапию ингибиторами протонной помпы, были получены следующие данные: в течение 12 мес. наблюдения рецидив язвы желудка произошел у 20 из 32 (63%) пациентов с персистирующей инфекцией *H. pylori*. Только у 2 из 20 (10%) пациентов, излеченных от *H. pylori*, наблюдался рецидив язвы желудка и реинфекция *H. pylori*. Двадцать из 30 пациентов, у которых через 12 мес. все еще сохранялось выздоровление, прошли эндоскопический контроль через 2 года. Рецидив язвы желудка наблюдался у 3 из 9 (33%) пациентов с персистирующей инфекцией после лечения. У 11 пациентов, прошедших эрадикацию *H. pylori*, не наблюдалось никаких поражений желудка, но наблюдался 1 случай эрозивного эзофагита. По мнению авторов, эрадикация *H. pylori* положительно влияет на последующее естественное течение заболевания [15]. Последующие исследования с применением различных схем эрадикационной терапии показали снижение частоты рецидивов за период наблюдения 1–3,5 года до 3–24%, при этом рецидив язвы наблюдали у пациентов с рецидивом *H. pylori* [16, 17].

Рецидив обострения ЯБЖ сопровождался изменением клинического течения: у 83% больных течение язвы стало малосимптомным и бессимптомным. Рецидив *H. pylori*-инфекции зафиксирован у 45% больных (из них в 15% при язве желудка и в 30% при эрозиях желудка). Полученные данные не превышают частоту повторного обнаружения *H. pylori*, фиксируемую в других исследованиях [14–17].

Таким образом, результаты исследования показывают, что успешная антихеликобактерная терапия снижает частоту рецидивов ЯБЖ, предупреждает угрозу осложненного течения, при этом появление рецидивов было сопряжено в 75% случаев с эрозиями и только в 25% случаев с язвами СОЖ, а клинические рецидивы ЯБЖ имели в 83% случаев мало- или бессимптомный характер. Причиной обострений явились в основном рецидив *H. pylori*-инфекции и в меньшей степени другие факторы обострения.

В динамике наблюдения у больных была изучена кислотопродуцирующая функция желудка, определены уровни пепсиногена I, гастрин-17 и соматостатина в крови до и через год наблюдения после успешной эрадикации. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, через год после эрадикации *H. pylori* больных с гиперацидностью не стало; в отношении больных с гиперпепсиногемией 1 и с гипергастринемией – изменения носили статистически недостоверный характер ( $p > 0,05$ ).

● **Таблица 3.** Результаты изучения функциональных показателей после успешной эрадикации *H. pylori*

● **Table 3.** Results of the study of functional indicators after successful eradication of *H. pylori*

Показатели	До эрадикации, п (%)	Через 1 год, п (%)
Гиперацидность	4 (20)	0 (0)
Нормоацидность	10 (50)	12 (60)
Гипоацидность	6 (30)	8 (40)
Гиперпепсиногемия	4 (20)	2 (10)
Нормопепсиногемия	16 (80)	18 (90)
Гипергастринемия	5 (25)	3 (15)
Нормогастринемия	15 (75)	17 (85)
Нормосоматостатинемия	10 (71)	11 (79)
Гипосоматостатинемия	4 (29)	3 (21)

По данным других исследователей, эрадикация *H. pylori* сопровождается значительным снижением базального и стимулированного уровня гастрина, а также базального уровня PGI<sub>2</sub>, которое обнаруживается сразу (через 1 мес.) после окончания лечения и сохраняется в течение 1 года. Однако снижение базального и стимулированного уровня PGI<sub>2</sub> происходит постепенно в течение нескольких месяцев, хотя эти уровни остаются неизменными и после этого. Отношение пепсиноген I / пепсиноген II при этом возрастало, что свидетельствует об уменьшении желудочной атрофии [18–20].

Таким образом, через год после успешной эрадикации *H. pylori* отмечается тенденция к снижению «агрессивных» факторов: показателей кислотной продукции, уровней ПГ1 и G-17, что благоприятно влияет на дальнейшее течение ЯБЖ. Аналогичные данные установили и другие исследователи [20].

Динамическое наблюдение за течением заболевания в срок до 5 лет после успешной эрадикации показало, что адекватная терапия (в первую очередь эрадикация *H. pylori*) обеспечивает либо наступление стойкой ремиссии заболевания (40%), либо трансформацию в более доброкачественное течение ЯБЖ (60%). При этом стойкая ремиссия ЯБЖ характеризуется бессимптомностью и малосимптомностью течения. Основным морфоэндоскопическим субстратом обострения становятся эрозии (75%). Малосимптомное течение становится основным вариантом течения ЯБЖ, а основным тестом контроля за течением заболевания становится морфоэндоскопическое исследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенная эрадикация *H. pylori* позволяет добиться благоприятного течения ЯБЖ. При проспективном наблюдении не было зарегистрировано опасных для жизни осложнений, что подтверждает связь микроорганизма с более агрессивным течением ЯБЖ и снижает риск осложнений после устранения *H. pylori*, что подтверждают как наши исследования, так и данные метаанализов.

Возможно, существуют варианты ЯБ, не связанные с *H. pylori*, или изначально «запущенный» этим микроорганизмом механизм язвообразования в дальнейшем уже не требует персистенции *H. pylori*. Требуется тщательное выявление *H. pylori*-инфекции после эрадикации, в противном случае рецидивы болезни, особенно в первый год, нужно объяснять неудачами терапии и персистенцией *H. pylori*. По полученным данным, в поддержании рецидивов ЯБЖ немаловажную роль играет продолжающийся прием ulcerогенных препаратов, что всегда важно выявлять и профилактизировать обострения использованием блокаторов ЦОГ-2 в сочетании с блокаторами секреции.

При изменении характера течения ЯБЖ после успешной эрадикации (когда начинают преобладать мало- и бессимптомные формы течения болезни) диспансерный способ наблюдения является максимально адекватным.

Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2025

Принята в печать / Accepted 15.09.2025

## Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шептулин АА, Трухманов АС, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert J P, Kuipers E J, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
- Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Черёмушкина АС. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(6):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108>.
- Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Cheryomushkina AS. Peptic ulcer: current state of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108>.
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72–76. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7947>.
- Kim MS, Kim N, Kim SE, Jo HJ, Shin CM, Lee SH et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter*. 2013;18(2):135–142. <https://doi.org/10.1111/hel.12018>.
- Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):773–779. <https://doi.org/10.1111/apt.14319>.
- Zhao H, Yan P, Zhang N, Feng L, Chu X, Cui G et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12852. <https://doi.org/10.1111/hel.12852>.
- Минушкин ОН, Осокина АП, Шулепова АГ, Шиндина ТС, Бурдина ЕГ. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Кремлевская медицина*. 2012;(1):123–126. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/223>.
- Minushkin ON, Osokina AP, Shuleshova AG, Shindina TS, Burdina EG. Remote results of successful eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Kremlin Medicine Journal*. 2012;(1):123–126. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/223>.
- Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003840.pub5>.
- Lim NR, Kim J, Chung WC. Recurrence of *Helicobacter pylori* following successful eradication and clinical outcomes in Korean patients. *Helicobacter*. 2024;29(1):e13036. <https://doi.org/10.1111/hel.13036>.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
- Zendehelel N, Nasserli-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(3):401–404. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03561.x>.
- Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 1997;314(7080):565–568. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7080.565>.
- Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, Maconi G, Fiocca R, Solcia E et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer: a two-year, double-blind, placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29(3):220–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9646213/>.



16. Befriets R, Sjöstedt S, Tour R, Leijonmarck CE, Hedenborg L, Backman M. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients: a two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(11):1066–1072. <https://doi.org/10.1080/0036520410007872>.
17. Ando T, Minami M, Mizuno T, Watanabe O, Ishiguro K, Ina K et al. Long-term follow-up after eradication of *Helicobacter pylori* with omeprazole, clarithromycin, and tinidazole (OCT regimen) in a Japanese population. *Helicobacter*. 2005;10(5):379–384. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2005.00344.x>
18. Daugule I, Ruskule A, Moisejevs G, Rudzite D, Jonaitis L, Janciauskas D et al. Long-term dynamics of gastric biomarkers after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(5):501–505. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000308>.
19. Gisbert JP, Boixeda D, Al-Mostafa A, Vila T, de Rafael L, Alvarez Baleriola I et al. Basal and stimulated gastrin and pepsinogen levels after eradication of *Helicobacter pylori*: a 1-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(2):189–200. <https://doi.org/10.1097/00042737-199902000-00022>.
20. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Defarges V, Alvarez Calatayud G et al. Concentraciones basales de gastrina y pepsinógeno I y II en la úlcera gástrica: influencia de la infección por *Helicobacter pylori* y utilidad en el control de la erradicación [Basal concentrations of gastrin and pepsinogen I and II in gastric ulcer: influence of *Helicobacter pylori* infection and usefulness in the control of the eradication]. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24(2):56–62. [https://doi.org/10.1016/s0210-5705\(01\)78986-8](https://doi.org/10.1016/s0210-5705(01)78986-8).

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Л.В. Масловский  
 Концепция и дизайн исследования – О.Н. Минушкин, И.В. Зверков  
 Написание текста – О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Л.В. Масловский  
 Сбор и обработка материала – И.В. Зверков, А.Г. Шулешова  
 Обзор литературы – И.В. Зверков, Л.В. Масловский  
 Анализ материала – О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Л.В. Масловский  
 Статистическая обработка – И.В. Зверков  
 Редактирование – О.Н. Минушкин  
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Минушкин

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii  
 Study concept and design – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov  
 Text development – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii  
 Collection and processing of material – Igor V. Zverkov, Alla G. Shuleshova  
 Literature review – Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii  
 Material analysis – Oleg N. Minushkin, Igor V. Zverkov, Leonid V. Maslovskii  
 Statistical processing – Igor V. Zverkov  
 Editing – Oleg N. Minushkin  
 Approval of the final version of the article – Oleg N. Minushkin

#### Информация об авторах:

**Минушкин Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru  
**Зверков Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Prof.IgorZverkov@mail.ru  
**Масловский Леонид Витальевич**, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; lemas3@yandex.ru  
**Шулешова Алла Григорьевна**, д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; Shuleshova@yandex.ru

#### Information about the author:

**Oleg N. Minushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; oleg.minushkin@bk.ru  
**Igor V. Zverkov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Prof.IgorZverkov@mail.ru  
**Leonid V. Maslovskii**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; lemas3@yandex.ru  
**Alla G. Shuleshova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Shuleshova@yandex.ru

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в пожилом возрасте: современное состояние проблемы

И.В. Маев<sup>1</sup>, О.Н. Ткачёва<sup>2</sup>, А.А. Машарова<sup>2</sup>, Д.Н. Андреев<sup>1✉</sup>, dna-mit@mail.ru, М.А. Овсепян<sup>1</sup>, Е.В. Баркалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

## Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Частота встречаемости ГЭРБ увеличивается с возрастом и составляет около 17% для людей старше 50 лет и 26% у лиц старше 60 лет. Основными факторами, способствующими патологическому рефлюксу в пожилом возрасте, являются преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, нарушение объемного и химического клиренса пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а также ряд сопутствующих заболеваний и полипрагмазия. Течение ГЭРБ у пожилых людей характеризуется отсутствием типичной ярко выраженной клинической симптоматики наряду с серьезными изменениями со стороны слизистой оболочки пищевода. Наиболее частыми симптомами патологического рефлюкса являются дисфагия и одинопфагия, а также внепищеводные проявления. Поэтому эзофагогастродуоденоскопия должна рассматриваться инструментальным исследованием первой линии у этой категории больных. Лечение ГЭРБ складывается из коррекции образа жизни и питания, медикаментозной терапии и в ряде случаев требует рассмотрения антирефлюксной хирургии. Ингибиторы протонной помпы являются основной группой антисекреторных препаратов для лечения ГЭРБ. Вместе с тем с целью повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ, в том числе пожилого возраста, к фармакотерапии рекомендуется добавлять ребамипид. Сочетание ИПП и ребамипида позволяет более эффективно купировать симптомы ГЭРБ и значительно уменьшает частоту рецидивов.

**Ключевые слова:** изжога, рефлюкс, слизистая оболочка пищевода, пищевод Барретта, пожилые

**Для цитирования:** Маев ИВ, Ткачёва ОН, Машарова АА, Андреев ДН, Овсепян МА, Баркалова ЕВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в пожилом возрасте: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2025;19(15):48–57. <https://doi.org/10.21518/ms2025-415>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Gastroesophageal reflux disease in the older patient: Status update on the problem

Igor V. Maev<sup>1</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>2</sup>, Antonina A. Masharova<sup>2</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>1✉</sup>, dna-mit@mail.ru, Mariia A. Ovsepiyan<sup>1</sup>, Elena V. Barkalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov St, Moscow, 129226, Russia

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition characterized by the presence of pathological gastroesophageal reflux (GER). The incidence of GERD increases with aging, with a prevalence of approximately 17% for people aged over 50 years and 26% for those aged over 60 years. The major factors contributing to the pathophysiology of reflux later in life include transient lower esophageal sphincter relaxation, impaired oesophageal volumetric and chemical clearance, hiatal hernia, a range of comorbidities, and polypragmasy. The course of GERD in the elderly is characterized by the absence of typical, acute clinical symptomatology alongside significant changes in the esophageal mucosa. The most common symptoms of the pathological reflux are dysphagia and odynophagia, as well as extraesophageal manifestations. Therefore, esophagogastroduodenoscopy should be considered the first-line instrumental examination in this category of patients. The management of GERD involves lifestyle and dietary modifications, pharmacological therapy, and, in some cases, antireflux surgery. Proton pump inhibitors represent the main group of antisecretory drugs for the treatment of GERD. However, it is recommended to add rebamipide to the pharmacological therapy to improve the effectiveness of treatment for patients with GERD, including the elderly. The combination of PPIs and rebamipide can more effectively relieve GERD symptoms and significantly reduce the frequency of relapses.

**Keywords:** heartburn, reflux, esophageal mucosa, Barrett's esophagus, elderly

**For citation:** Maev IV, Tkacheva ON, Masharova AA, Andreev DN, Ovsepiyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: Status update on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):48–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-415>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [1]. Распространенность ГЭРБ увеличивается с возрастом [2]. У пожилых пациентов течение ГЭРБ характеризуется отсутствием типичных симптомов и преобладанием внепищеводных проявлений. Наряду с этим отмечается более выраженное повреждение слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита высоких степеней. Атипичная клиническая картина у пациентов пожилого возраста зачастую приводит к поздней диагностике ГЭРБ и более частому развитию осложнений вследствие отсутствия своевременного лечения. Целью данного обзора является представление особенностей клинического течения, диагностики и лечения ГЭРБ у пожилых пациентов.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЭРБ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Глобальный метаанализ 79 исследований показал, что средняя распространенность ГЭРБ среди взрослых составила 13,3%. При этом частота встречаемости ГЭРБ увеличивается с возрастом и составляет 17,3% для людей старше 50 лет и 14,0% для людей младше 50 лет [2]. В России по последним данным частота ГЭРБ в общей популяции составляет около 25% с тенденцией к росту в пожилых группах населения [3]. Более ранние данные от 2009 г. уже указывали на высокую распространенность ГЭРБ в Москве, составляющую 23,6%, при этом у лиц старше 60 лет частота заболевания была выше по сравнению с молодыми: соответственно 26,5 и 20,2%. Характерной особенностью течения ГЭРБ у пожилых людей является отсутствие ярко выраженной клинической симптоматики наряду с серьезными изменениями со стороны слизистой оболочки пищевода, в связи с чем истинные показатели распространенности этого заболевания у данной категории больных могут быть значительно выше.

## ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЭРБ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Основными факторами патогенеза ГЭРБ у пожилых людей являются преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), нарушение объемного

и химического клиренса пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), а также ряд сопутствующих заболеваний, которые способствуют возникновению рефлюксных симптомов (рис. 1) [4].

В исследовании H.X. Shi et al. [5] был проведен ретроспективный анализ клинических проявлений и особенностей двигательной функции пищевода у пациентов с ГЭРБ различных возрастных групп и было показано, что у пожилых людей отмечались более низкие значения давления покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и большая частота встречаемости неэффективной моторики грудного отдела пищевода по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста. Такие нарушения способствуют снижению объемного клиренса пищевода, который осуществляется за счет перистальтики, что обуславливает более длительное воздействие рефлюктата на его слизистую оболочку. Наряду с этим с возрастом отмечалось снижение давления покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), которое в группе пациентов пожилого возраста было значительно ниже, чем у молодых, что свидетельствует о высоком риске аспирации рефлюктата с возрастом [6]. Это также объясняет тот факт, что у пациентов старшей возрастной группы чаще отмечаются внепищеводные проявления ГЭРБ. Наряду с этим по мере старения у пожилых пациентов снижается влияние ножек диафрагмы в поддержании структуры и функции пищеводно-желудочного перехода, что может быть обусловлено процессами фиброзно-мышечной дегенерации и связано с атрофией френоэзофагеальной связки, которая играет важную роль в предотвращении рефлюкса желудочного содержимого в пищевод и поддержании его в правильном положении. Все это создает условия для возникновения ГПОД, размер которой коррелирует с тяжестью ГЭРБ. По данным метаанализа, обобщившего результаты 29 исследований, было показано, что распространенность ГПОД увеличивается с возрастом и фактором риска ее возникновения является возраст старше 50 лет (отношение шансов (ОШ) 2,17, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,35–3,51,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 97,3$ ) [7].

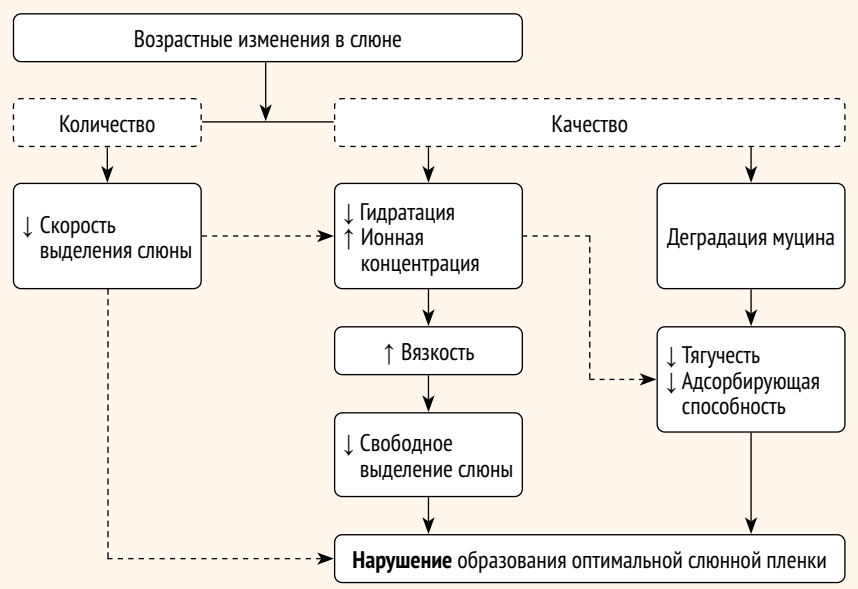
Снижение химического клиренса за счет бикарбонатов слюны также вносит свой вклад в патогенез рефлюксной болезни у пациентов старшей возрастной группы. Секреция и свойства слюны изменяются с возрастом, что может привести к сухости во рту и вкусовым aberrациям (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Факторы патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [4]

● **Figure 1.** Factors of the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease [4]



● **Рисунок 2.** Возрастные изменения в качестве и количестве слюны [8]  
 ● **Figure 2.** Age-related changes in quality and quantity of saliva [8]



Известно, что секреция бикарбонатов является важным презептимальным фактором защиты слизистой оболочки пищевода. Показано, что секреция слюны уменьшается с возрастом и около 25% пожилых людей страдают от сухости во рту. В исследовании S. Koshiyama et al. [9] в результате многофакторного анализа было показано, что пожилой возраст (ОШ 1,05,  $p < 0,0001$ ) и симптомы ГЭРБ (ОШ 1,02,  $p = 0,001$ ) были независимо связаны с гипосаливацией.

Ряд хронических заболеваний, которыми зачастую страдают люди пожилого возраста, также создают условия для возникновения патологического рефлюкса и развития ГЭРБ. Болезнь Паркинсона – хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся накоплением конформационно измененного белка в дофаминергических нейронах черной субстанции, что способствует развитию брадикинезии, тремора, скованности, нарушения походки, а также симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и когнитивных нарушений. При этом гастроэнтерологические жалобы зачастую предшествуют характерным двигательным нарушениям. Несмотря на огромный прогресс в изучении этого заболевания точные пути и механизмы, ответственные за его инициацию и прогрессирование остаются неясными [10]. Распространенность болезни Паркинсона увеличивается с возрастом и составляет около 1% среди людей в возрасте 60 лет и старше [11]. При этом показано, что распространенность изжоги у пациентов с болезнью Паркинсона в 2 раза выше, чем в контрольной группе [12], а также выявлена положительная ассоциация между патологическим ГЭР и развитием болезни Паркинсона (ОШ, 1,29; 95% ДИ, 1,25–1,33) [13].

В свою очередь сахарный диабет является глобальной проблемой современного здравоохранения во всем мире и особенно в развивающихся странах. Согласно последним данным Международной федерации диабета

(International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. глобальная распространенность СД 2-го типа среди взрослых составила 536,6 млн человек (10,5%), а к 2045 г. во всем мире будет 783,2 млн человек (12,2%), страдающих данным типом диабета [14]. Результаты нескольких эпидемиологических исследований по изучению распространенности диабета среди пожилого населения показывают, что люди в возрасте  $\geq 65$  лет имеют более высокий риск диабета, по сравнению с другими возрастными группами [15], и в целом отмечается рост заболеваемости диабетом среди пожилых людей [16]. Распространенность ГЭРБ у пациентов с СД 2-го типа выше, чем в общей популяции, что связано с нарушением двигательной функции пищевода вследствие развития диабетической

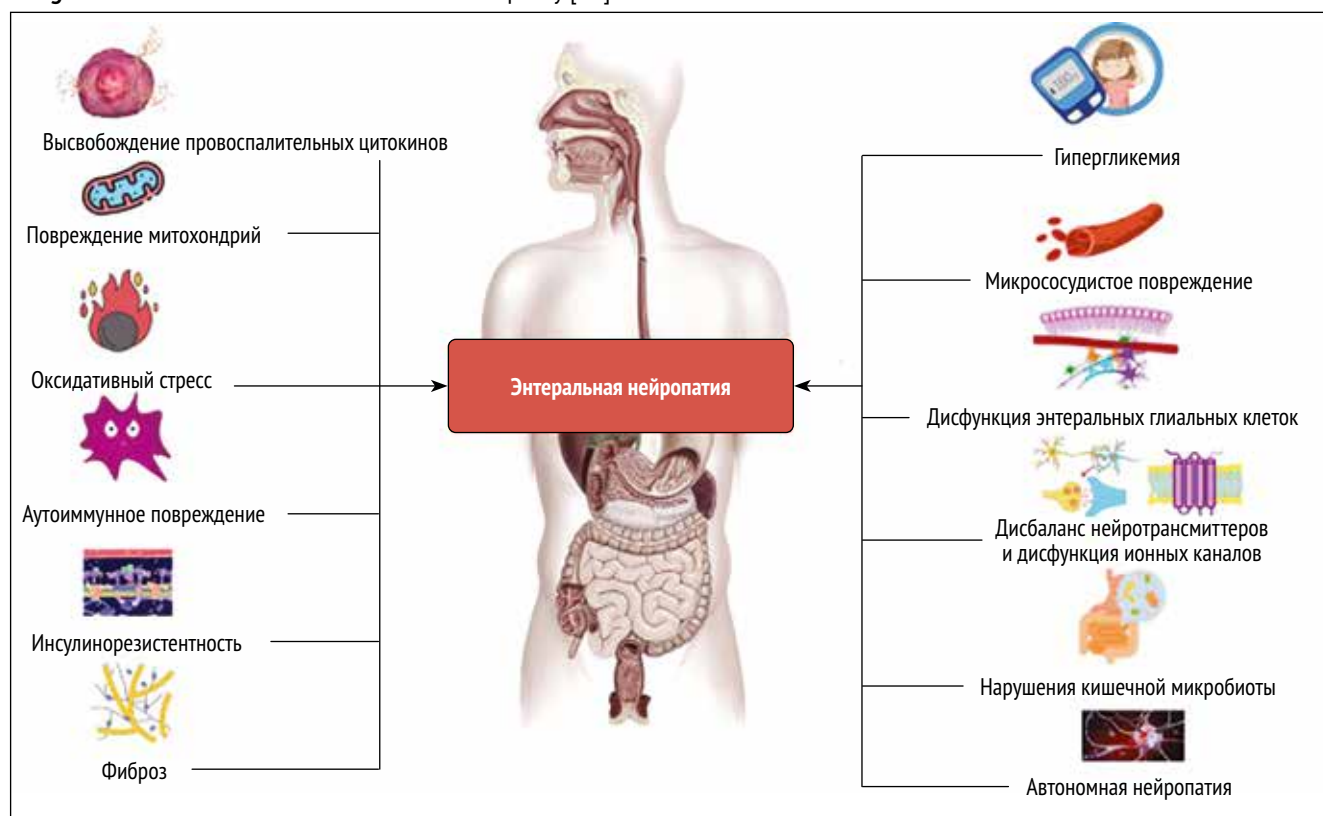
энтеральной нейропатии [17]. Частота диабетической нейропатии, включая энтеральную нейропатию, растет параллельно с увеличением распространенности диабета. Эпидемиологические данные указывают на то, что значительная часть пациентов с диабетом, вероятно, испытывает ту или иную форму нейропатии, причем энтеральная нейропатия является особенно тревожным ее проявлением и характеризуется разнообразными симптомами со стороны ЖКТ [18]. Патофизиологические механизмы диабетической энтеральной нейропатии многогранны и включают метаболические нарушения, сосудистую и автономную дисфункцию, иммунные реакции, изменения митохондрий, дисбаланс нейротрансмиттеров и сдвиги в микробиоте кишечника (рис. 3) [17].

В пищеводе диабетическая нейропатия в первую очередь приводит к нарушению его двигательной функции, что проявляется неэффективной моторикой или ее отсутствием, а также дисфункцией НПС. Все это создает условия для возникновения патологического рефлюкса у пациентов с сахарным диабетом и обуславливает развитие ГЭРБ [19].

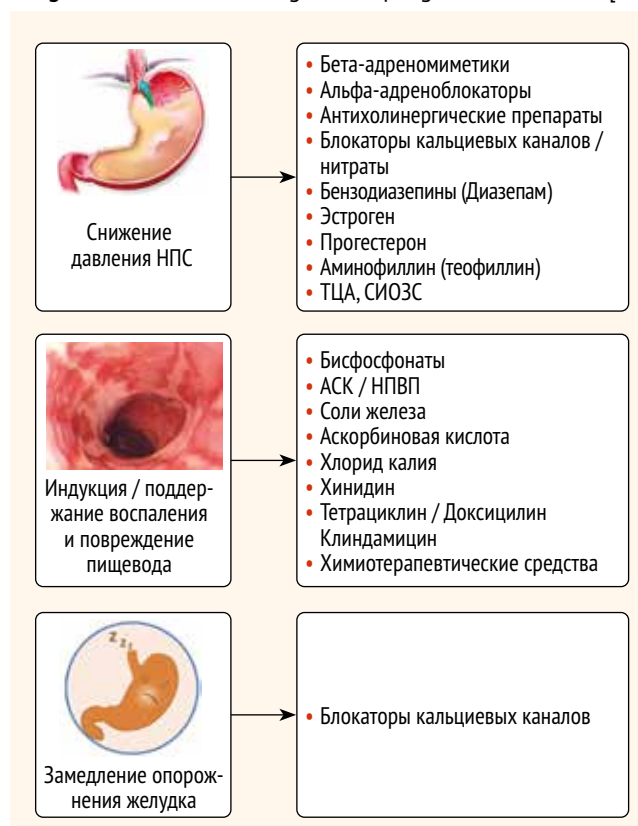
Отдельной проблемой у пациентов пожилого возраста является полипрагмазия, распространенность которой увеличилась последние десятилетия. Показано, что одновременный прием большого количества препаратов сопряжен с более частым развитием нежелательных побочных эффектов и риском межлекарственного взаимодействия, а также с более низким уровнем соблюдения более сложных схем лечения, что неизбежно возникает при наличии полиморбидности. Согласно недавнему систематическому обзору, распространенность полипрагмазии среди пожилых ( $\geq 65$  лет) людей варьируется от 2,6 до 86,6% [20]. Лекарственные препараты, которые используются для лечения различных хронических заболеваний у пожилых людей, могут способствовать развитию ГЭРБ (рис. 4) [21].



● **Рисунок 3.** Механизмы диабетической энтеральной нейропатии [17]  
 ● **Figure 3.** Mechanisms of diabetic enteric neuropathy [17]



● **Рисунок 4.** Лекарственные препараты и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [21]  
 ● **Figure 4.** Medications and gastroesophageal reflux disease [21]



## ДИАГНОСТИКА ГЭРБ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

### Особенности клинической картины ГЭРБ у пожилых людей

Изжога и регургитация являются наиболее чувствительными и специфичными симптомами ГЭРБ. Наряду с этим пациенты с патологическим рефлюксом зачастую предъявляют жалобы на отрыжку, дисфагию, одинофагию и некардиальную боль в грудной клетке [1, 22]. Для пациентов пожилого возраста наиболее характерными симптомами патологического рефлюкса являются дисфагия и одинофагия [23], в то время как типичные симптомы ГЭРБ, такие как изжога и регургитация, встречаются реже и могут отсутствовать даже при эрозивном эзофагите класса С и D по Лос-Анджелесской классификации, что обусловлено изменением порога восприятия. Кроме того, восприятие рефлюкса может снижаться из-за повышенного pH рефлюктата ввиду атрофического гастрита, который нередко встречается у пожилых людей [24]. Так, в исследовании I. Răihă et al. с участием 195 пожилых людей в возрасте около 74 лет было продемонстрировано, что 50% пациентов с эзофагитом не отмечали симптома изжоги [25]. Другое крупномасштабное исследование с участием почти 12 тыс. пациентов с ГЭРБ показало, что распространенность тяжелого эрозивного эзофагита постепенно увеличивалась с возрастом, составляя 12% для пациентов моложе 21 года и 37% для пациентов старше 70 лет; у пациентов с выраженным эзофагитом распространенность симптома изжоги постепенно уменьшалась с возрастом, составляя 82% для пациентов моложе 21 года и 34% для

пациентов старше 70 лет [26]. Таким образом, несмотря на то, что частота эрозивного эзофагита увеличивается с возрастом, тяжесть рефлюксных симптомов не коррелирует с выраженностью повреждения слизистой оболочки пищевода [27], в связи с чем ГЭРБ у пожилых людей зачастую длительное время остается нераспознанной, а выраженность рефлюкса недооцененной.

Увеличение повреждения слизистой оболочки у пожилых пациентов по сравнению с молодыми может быть объяснено физиологическими и структурными изменениями, которые происходят в пищеводе по мере старения. Так, каждое десятилетие после 40 лет наблюдается снижение нормальных манометрических показателей и только около половины пациентов с подозрением на ГЭРБ в возрасте 70–79 лет имеют нормальную моторику пищевода [28]. Несмотря на то что большинство изменений моторики пищевода у пожилых людей являются незначительными, они способствуют снижению вторичной перистальтики, за счет которой осуществляется объемный клиренс пищевода, что обуславливает более длительное воздействие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода и способствует ее повреждению [29]. Кроме того, низкая распространенность и выраженность типичных симптомов ГЭРБ, несмотря на увеличение повреждения слизистой оболочки, вероятно, обусловлены снижением чувствительности пищевода, что также связано с процессами старения. Показано, что пожилые пациенты переносят значительно более высокие объемы баллонного растяжения пищевода, по сравнению с молодыми, не испытывая симптомов [5]. Кроме того, в исследовании R. Fass et al. [30] было продемонстрировано снижение чувствительности хеморецепторов пищевода к перфузии кислоты у пожилых пациентов с ГЭРБ по сравнению с молодыми. В основе этих изменений чувствительности пищевода может лежать уменьшение количества нейронов и ганглиозных клеток в межмышечном сплетении пищевода у пожилых людей [31].

Нередко у пожилых пациентов с ГЭРБ отмечается некардиальная боль в грудной клетке, которую необходимо своевременно дифференцировать от боли в груди коронарного генеза. ГЭР встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца с частотой от 40 до 50%. Среди них у 40–70% пациентов боль в груди была напрямую связана с ГЭР [24]. Кроме того, используемые препараты для лечения ишемической болезни сердца, такие как нитраты, антагонисты кальция и антиагреганты, могут способствовать развитию ГЭРБ или усугублять ее течение. Учитывая вышесказанное, рефлюксную болезнь следует подозревать у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и атипичной или рефрактерной стенокардией. Ведение таких пациентов требует участия опытных гастроэнтерологов и кардиологов для совместной оценки состояния пациента и принятия точных диагностических и терапевтических решений.

Внепищеводные проявления ГЭРБ включают хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальную астму, эрозии твердых тканей зубов, фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит [1, 32]. Показано, что у пожилых пациентов внепищеводные

проявления рефлюксной болезни встречаются чаще, чем у больных молодого и среднего возраста. Так, исследование 222 пожилых пациентов с ГЭРБ в возрасте 65 лет и старше показало, что частота хронического ларингита и хронического кашля составила 26,9 и 23,4% соответственно [33]. В другой работе с участием 264 пожилых пациентов с ГЭРБ частота внепищеводных симптомов достигала 49,6%, что было выше, чем у пациентов с ГЭРБ молодого и среднего возраста (38,1%) [34].

### Инструментальная диагностика ГЭРБ у пожилых людей

В целом подходы к инструментальной диагностике у пожилых пациентов с симптомами ГЭРБ не отличаются от пациентов молодого и среднего возраста. Учитывая то, что частота опухолей органов ЖКТ увеличивается с возрастом, а симптомы ГЭРБ у пожилых людей не соответствуют тяжести заболевания, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) должна рассматриваться инструментальным исследованием первой линии у этой категории больных при наличии симптомов тревоги, факторов риска пищевода Барретта или при отсутствии ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) при приеме дважды в день в течение 12 нед. (таблица) [29].

Старение является независимым фактором риска тяжелого эрозивного эзофагита, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода, язвы, стеноза пищевода и кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, связанных с рефлюксом у пациентов с ГЭРБ [24], что подтверждает необходимость выполнения гастроскопии для оценки тяжести заболевания у пожилых пациентов.

При наличии дисфагии, которая не объясняется результатами эндоскопического исследования пациентам пожилого возраста показано выполнение манометрии пищевода высокого разрешения [1]. Исследование позволяет оценить двигательную функцию грудного отдела пищевода и работу сфинктерного аппарата [29, 35].

Золотым стандартом диагностики ГЭРБ является суточный рН-импеданс мониторинг [36]. Методика позволяет обнаруживать все виды рефлюксов по химическим (кислые и не кислые) и физическим (жидкий, газовый, смешанный) характеристикам, а также проводить оценку связи симптомов с рефлюксами, высоты распространения рефлюкса и клиренса болюса [37]. Выполнение

● **Таблица.** Показания для эзофагогастродуоденоскопии у пожилых пациентов [29]

● **Table.** Indications for esophagogastroduodenoscopy in elderly patients [29]

Симптомы тревоги	Факторы риска ПБ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Дисфагия</li> <li>Непреднамеренная потеря веса</li> <li>Признаки желудочно-кишечного кровотечения и/или анемии</li> <li>Одинофагия</li> <li>Частая рвота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст &gt;50 лет</li> <li>Европеоидная раса</li> <li>Мужской пол</li> <li>Курение</li> <li>ИМТ &gt; 25 кг/м<sup>2</sup></li> <li>Семейный анамнез пищевода Барретта или рака пищевода</li> <li>Симптомы ночного рефлюкса</li> <li>Продолжительность симптомов ГЭРБ более 5 лет</li> </ul>

суточной рН-импедансометрии пожилым пациентам показано в случае отсутствия изменений со стороны слизистой оболочки пищевода или эрозивном эзофагите класса А по Лос-Анджелесской классификации с отменой ИПП не менее 7 дней с целью подтверждения диагноза и исключения внепищеводных проявлений, а также для дифференциальной диагностики клинически схожих с ГЭРБ состояний: гиперчувствительного пищевода и функциональной изжоги [37].

## ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Лечение ГЭРБ складывается из коррекции образа жизни и питания, медикаментозной терапии и в ряде случаев требует рассмотрения антирефлюксной хирургии. Результаты ряда когортных исследований показали, что употребление продуктов с высоким содержанием жиров и алкоголя связано с повышенным риском возникновения ГЭРБ, в то время достаточное количество клетчатки и прием пищи в спокойной обстановке коррелируют со снижением риска патологического ГЭР независимо от возраста исследуемых пациентов [38–41].

Отказ от еды за 2–3 ч до сна и подъем изголовья кровати также являются эффективной мерой для уменьшения выраженности ночных симптомов у пациентов с ГЭРБ. В связи с тем, что дневной сон более распространен среди пожилых людей и поэтому чаще ассоциирован с патологическим рефлюксом, следует давать четкие рекомендации по профилактике рефлюкса во время дневного сна, с особым акцентом на подъем головного конца кровати [42]. Однако в связи с более частым развитием у пожилых пациентов эрозивного эзофагита высоких степеней, добиться заживления слизистой оболочки пищевода и уменьшения выраженности симптомов только путем изменения образа жизни невозможно, что требует назначения медикаментозной терапии.

ИПП по-прежнему являются основной группой антисекреторных препаратов для лечения ГЭРБ в том числе и у пожилых людей. При этом ИПП особенно эффективны при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, которые, как было сказано выше, зачастую встречаются у этой группы пациентов [43]. Доступные на сегодняшний день ИПП демонстрируют некоторые различия в своей фармакодинамике и фармакокинетике, однако до настоящего времени не получено убедительных данных о том, что какой-либо из ИПП лучше других в контроле симптомов или заживлении эрозивного эзофагита у пожилых пациентов с ГЭРБ. Кроме того, препараты данной группы представлены в различных формах, в связи с чем их легко назначать пациентам пожилого возраста. В случае затруднения проглатывания таблеток возможно использование препаратов в форме капсул, которые допустимо развести в воде и проглотить или ввести через зонд для кормления. Наряду с этим доступны быстрорастворимые таблетки, а также порошки для приготовления суспензии, которые зачастую легче принимать пожилым пациентам [29].

Когда требуется альтернатива ИПП, по причине возникновения побочных эффектов, либо в виду меж-

лекарственного взаимодействия, возможно назначение H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов. Однако их способность к заживлению слизистой оболочки пищевода значительно уступает ИПП, в связи с чем у пожилых людей с выраженным эрозивным эзофагитом или пищеводом Барретта не рекомендуется заменять ИПП H<sub>2</sub>-блокаторами гистаминовых рецепторов [29].

Калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции (К-КБК) представляют собой новый класс антисекреторных препаратов, которые демонстрируют ряд преимуществ по сравнению с ИПП с точки зрения скорости заживления слизистой оболочки пищевода, облегчения изжоги и регургитации [44, 45]. Так, прием препаратов не зависит от еды, полноценный эффект наблюдается уже после первого применения, а его длительность составляет около суток, что позволяет принимать препарат 1 раз в сут. Профиль безопасности данного класса антисекреторных средств, в частности вонопрозана, сопоставим с таковым у традиционных ИПП [24]. В нашей стране К-КБК пока не зарегистрированы для медицинского применения, однако в конце 2025 – начале 2026 г. планируется выход теопразана на российский фармацевтический рынок, что значительно расширит возможности лечения ГЭРБ [1, 46].

Отмена антисекреторных препаратов у людей пожилого возраста сопряжена с высоким риском рецидива эрозивного эзофагита и может достигать 90% [47, 48]. В связи с этим стратегии лечения ГЭРБ у пациентов старше 65 лет должны предусматривать поддерживающую терапию в режиме по требованию с учетом потенциальных побочных эффектов антисекреторной терапии у этой категории больных (избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridioides difficile*, остеопороз) [1, 24]. Пациентам с четкими показаниями к длительному назначению ИПП рекомендуется продолжать получать терапию в минимальной эффективной дозе [48].

Назначение прокинетики в сочетании с ИПП может улучшить купирование симптомов у ряда пациентов с ГЭРБ и сопутствующей функциональной диспепсией [1]. Так, метаанализ, обобщивший 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (1437 пациентов), показал, что сочетание прокинетических препаратов с ИПП более эффективно в купировании рефлюксных симптомов по сравнению с монотерапией ИПП [49]. Систематический обзор и метаанализ 16 РКИ, включивший 1446 пациентов с ГЭРБ, также продемонстрировал большую эффективность комбинации прокинетики и ИПП у пациентов с ГЭРБ, в том числе с рефрактерным течением [50]. РКИ, проведенное в Японии с участием 70 пациентов со средним возрастом >60 лет, показало, что по сравнению с монотерапией ИПП сочетание прокинетики и ИПП способствует более выраженному регрессу симптомов у пациентов с рефрактерной неэрозивной рефлюксной болезнью [51]. При применении прокинетиков у пожилых людей особое внимание следует уделять их побочным эффектам, таким как экстрапирамидные нарушения и удлинение интервала QT на электрокардиограмме, а также межлекарственным взаимодействиям [24, 52].

Наряду с вышесказанным, с целью повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ, в том числе пожилого возраста, к фармакотерапии рекомендуется добавлять ребамипид (Ребагит) [53]. Сочетание ребамипида и ИПП позволяет более эффективно купировать симптомы ГЭРБ и значительно уменьшает частоту рецидивов [1, 54]. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что терапия ИПП (например, эзомепразолом или лансоприазолом) в сочетании с ребамипидом превосходит монотерапию эзомепразолом / лансоприазолом в купировании симптомов ГЭРБ [55–57]. Помимо этого, научной группой во главе с академиком В.Т. Ивашкиным проведено исследование по оценке показателей функционального состояния пищевода на фоне терапии ребамипидом в сочетании с ИПП и показано, что комбинированная кислотосупрессивная и эпителиопротективная терапия значительно снижает экспозицию кислоты в пищеводе, способствует улучшению моторики пищевода и состояния нижнего пищеводного сфинктера [58], а также обуславливает снижение эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [59]. Таким образом, добавление ребамипида в терапии пациентов с изжогой не только значительно снижает выраженность симптомов, но и позволяет обеспечить длительную ремиссию ГЭРБ [57, 59].

Хирургическое лечение ГЭРБ, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, показано при осложненном ее течении [1]. В настоящее время отсутствуют качественные данные, подтверждающие эффективность хирургического лечения у пациентов, в том числе пожилого возраста, с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, поэтому врачам следует быть особенно осторожными, рекомендуя антирефлюксную хирургию в таких случаях, особенно в отсутствие типичных симптомов ГЭРБ [41]. Наряду с этим ряд исследований подтвердили эффективность и безопасность лапароскопической фундопликации у пожилых пациентов с доказанной ГЭРБ. Так, в работе L. Fei et al. [60] было показано, что у 90% пациентов в группе пожилых людей ( $\geq 65$  лет) наблюдалось значительное улучшение рефлюксных симптомов после антирефлюксного хирургического лечения. В ретроспективном исследовании P. Tedesco et al. [61] также не было обнаружено статистически значимых различий в интраоперационных и послеоперационных осложнениях и продолжительности пребывания в стационаре между группой пациентов  $\geq 65$  лет и  $< 65$  лет, и у 90% пациентов в обеих группах наблюдалось уменьшение выраженности симптома изжоги и не требовалась длительная терапия ИПП. Однако следует отметить, что для пожилых пациентов с ГЭРБ следует рассматривать возможность проведения антирефлюксной операции после тщательной оценки их общего состояния здоровья, ожидаемой продолжительности жизни и потенциальных рисков в сочетании с показаниями и их собственными пожеланиями [24]. Кроме того, окончательное решение о возможности проведения антирефлюксного хирургического лечения должно быть принято после проведения манометрии пищевода высокого разрешения с целью оценки моторики пищевода и исключения риска послеоперационной дисфагии [1].

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЭРБ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Определение рефрактерной ГЭРБ все еще является спорным [24]. Согласно рекомендациям РГА, под рефрактерным течением ГЭРБ понимают «отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед. проведения терапии стандартной дозой ИПП» [1]. В настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные о заболеваемости рефрактерной ГЭРБ у пожилых людей. В целом рефрактерное течение ГЭРБ может быть обусловлено многочисленными факторами, среди которых особое значение имеют несоблюдение режима приема ИПП и патологический кислый и некислый рефлюкс на фоне антисекреторной терапии [24]. Наряду с этим сниженный эмоциональный фон и нарушения сна у пожилых людей, оказывая влияние на чувствительность пищевода, могут обуславливать возникновение гиперчувствительного пищевода и функциональной изжоги, что также является причиной рефрактерного течения ГЭРБ [62, 63]. С целью уточнения причин недостаточной эффективности лечения рекомендуется проведение тщательной ЭГДС, суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения, что позволяет исключить такие заболевания, как эозинофильный эзофагит, ахалазия кардии и функциональные заболевания пищевода, которые могут обуславливать сохранение рефлюксных симптомов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГЭРБ у пожилых людей характеризуется высокой распространенностью наряду с менее выраженной атипичной клинической симптоматикой и более тяжелым повреждением слизистой оболочки пищевода. Это обуславливает необходимость более тщательного сбора анамнеза и жалоб, с акцентом на выявление симптомов тревоги и факторов риска развития осложнений, а также обязательное инструментальное обследование. Лечебная тактика в значительной степени схожа с подходами к терапии у пациентов молодого и среднего возраста и предполагает оптимизацию антисекреторной терапии с тенденцией к назначению наиболее эффективной минимальной дозы препарата и постоянной переоценкой необходимости длительной терапии. Дополнение к терапии прокинетиков и цитопротекторов способствует повышению эффективности терапии ГЭРБ и рекомендовано к применению у пожилых людей. В частности, сочетание ИПП и ребамипида позволяет более эффективно купировать симптомы ГЭРБ и значительно уменьшает частоту рецидивов. Рассмотрение возможности антирефлюксного хирургического лечения у пациентов пожилого возраста должно базироваться на тщательной оценке показаний, общего состояния здоровья, ожидаемой продолжительности жизни и потенциальных рисков в сочетании с результатами эндоскопии и манометрического исследования пищевода.



Поступила / Received 25.08.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025  
Принята в печать / Accepted 12.09.2025



## Список литературы / References

- 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>.
- 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>.
- 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 FS. 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>.
- Kahrilas PJ, Keefer L, Yadlapati R, Anastasiou F, Heidelbaugh JJ, Howden CW et al. Review Article: Individualised Management of Reflux-Like Symptoms-Strategies Beyond Acid Suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(9):1437–1446. <https://doi.org/10.1111/apt.70115>.
- Shi HX, Wang ZF, Sun XH. Characteristics of esophageal motility and clinical presentation in gastroesophageal reflux disease patients of different age groups. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101(14):1015–1019. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112157-20200713-02110>.
- Mei L, Dua A, Kern M, Gao S, Edeani F, Dua K et al. Older Age Reduces Upper Esophageal Sphincter and Esophageal Body Responses to Simulated Slow and Ultraslow Reflux Events and Post-Reflux Residue. *Gastroenterology*. 2018;155(3):760–770.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.036>.
- Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(2):133–138. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283426f57>.
- Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *J Texture Stud*. 2019;50(1):27–35. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12356>.
- Koshiyama S, Tanimura K, Ito K, Funayama S, Hira D, Komase Y, Sato S. Gastroesophageal reflux-like symptoms are associated with hyposalivation and oropharyngeal problems in patients with asthma. *Respir Investig*. 2021;59(1):114–119. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.06.004>.
- Klann EM, Dissanayake U, Gurrall A, Farrer M, Shukla AW, Ramirez-Zamora A et al. The Gut-Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review. *Front Aging Neurosci*. 2022;13:782082. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.782082>.
- Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>.
- Maeda T, Nagata K, Satoh Y, Yamazaki T, Takano D. High prevalence of gastroesophageal reflux disease in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Parkinsons Dis*. 2013;2013:742128. <https://doi.org/10.1155/2013/742128>.
- Schrag A, Bohlken J, Dammert L, Teipel S, Hermann W, Akmatov MK et al. Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2023;80(2):161–171. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3902>.
- Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Li MZ, Su L, Liang BY, Tan JJ, Chen Q, Long JX et al. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of diabetes mellitus in mainland china from 1979 to 2012. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:753150. <https://doi.org/10.1155/2013/753150>.
- Liu M, Wang J, He Y, Jiang B, Wu L, Wang Y et al. Awareness, treatment and control of type 2 diabetes among Chinese elderly and its changing trend for past decade. *BMC Public Health*. 2016;16:278. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2874-7>.
- Abdalla MMI. Enteric neuropathy in diabetes: Implications for gastrointestinal function. *World J Gastroenterol*. 2024;30(22):2852–2865. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i22.2852>.
- Quiroz-Aldave J, Durand-Vásquez M, Gamarrá-Osorio E, Suarez-Rojas J, Jantine Roseboom P, Alcalá-Mendoza R et al. Diabetic neuropathy: Past, present, and future. *Caspian J Intern Med*. 2023;14(2):153–169. <https://doi.org/10.22088/cjim.14.2.153>.
- Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, Park SY, Szarka LA, Camilleri M. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):143–154. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0234-1>.
- Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, Hardacre KA, Roberts S, Salerno J et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(4):e287–e296. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2).
- Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Türk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>.
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Васнев ОС, Бордин ДС, Валитова ЭР, Янова ОБ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(12):10–16. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezn-u-pozhilyh-epidemiologiya-klinika-lechenie.pdf>.
- Lazebnik LB, Masharova AA, Vasnev OS, Bordin DS, Valitova EHR, Yanova OB. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: epidemiology, clinical features, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(12):10–16. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/gastroezofagealnaya-reflyuksnaya-bolezn-u-pozhilyh-epidemiologiya-klinika-lechenie.pdf>.
- Robbins J, Langmore S, Hind JA, Erlichman M. Dysphagia research in the 21<sup>st</sup> century and beyond: proceedings from Dysphagia Experts Meeting, August 21, 2001. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(4):543–548. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638151/>.
- Fangxu L, Wenbin L, Pan Z, Dan C, Xi W, Xue X et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in the elderly (2023). *Aging Med*. 2024;7(2):143–157. <https://doi.org/10.1002/agm.2.12293>.
- Räihä I, Hietanen E, Sourander L. Symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in elderly people. *Age Ageing*. 1991;20(5):365–370. <https://doi.org/10.1093/ageing/20.5.365>.
- Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2004;126(3):660–664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.001>.
- Adanir H, Baş B, Pakoz B, Günay S, Camyar H, Ustaoglu M. Endoscopic Findings of Gastro-Esophageal Reflux Disease in Elderly and Younger Age Groups. *Front Med*. 2021;8:606205. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.606205>.
- Besanko LK, Burgstad CM, Cock C, Heddle R, Fraser A, Fraser RJ. Changes in esophageal and lower esophageal sphincter motility with healthy aging. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(3):243–248. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.233.lkb>.
- Kurin M, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease in the Elderly Patient. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1073–1081. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00708-2>.
- Fass R, Pulliam G, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing*. 2000;29(2):125–130. <https://doi.org/10.1093/ageing/29.2.125>.
- Kim HJ, Kim N, Kim YS, Nam RH, Lee SM, Park JH et al. Changes in the interstitial cells of Cajal and neuronal nitric oxide synthase positive neuronal cells with aging in the esophagus of F344 rats. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0186322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186322>.
- 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>.
- Räihä IJ, Impivaara O, Seppälä M, Sourander LB. Prevalence and characteristics of symptomatic gastroesophageal reflux disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(12):1209–1211. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb03643.x>.
- Ouyang H, Liu L, Jia Sh, Wang J. Study on clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease and the effects on anxiety and depression in the elderly. *Pract Geriatr*. 2021;35(5):495–498. Available at: [https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_sylnyx202105017](https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_sylnyx202105017).
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Сторонова ОА, Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890593-100>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Storonova OA, Kucheryavii YuA, Barkalova EV et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890593-100>.
- Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):7683. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
- Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavii YuA, Andreev DN. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in manag-

- ing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):7683. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
37. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>.
38. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):227–238. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.002>.
39. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihe 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>.
40. Mendelsohn AH. The Effects of Reflux on the Elderly: The Problems with Medications and Interventions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(4):779–787. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.007>.
41. 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>.
42. Nasrollah L, Maradey-Romero C, Jha LK, Gadani R, Quan SF, Fass R. Naps are associated more commonly with gastroesophageal reflux, compared with nocturnal sleep. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):94–99. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.017>.
43. Otaki F, Iyer PG. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett Esophagus in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(1):17–29. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.08.003>.
44. Zhuang Q, Chen S, Zhou X, Jia X, Zhang M, Tan N et al. Comparative Efficacy of P-CAB vs Proton Pump Inhibitors for Grade C/D Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):803–815. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002714>.
45. Hussaini H, Kebede TM, Afework TS, Kumari D, Fadeyi O, Chaudhari SS et al. Comparative Efficacy and Safety of Tegoprazan Versus Proton Pump Inhibitors for Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2025;17(5):e83302. <https://doi.org/10.7759/cureus.83302>.
46. Маев ИВ, Андреев ДН, Заборовский АВ, Фоменко АК. Реалии и перспективы применения калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2025;97(8):611–617. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203381>.
47. Maev IV, Andreev DN, Zaborovsky AV, Fomenko AK. Current status and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(8):611–617. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203381>.
48. Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ et al. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(4):453–481. <https://doi.org/10.5056/jnm21077>.
49. Kanno T, Moayyedi P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(12):65. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0732-3>.
50. Xi L, Zhu J, Zhang H, Muktiali M, Li Y, Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–151. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00753-6>.
51. Jung DH, Huh CW, Lee SK, Park JC, Shin SK, Lee YC. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):165–175. <https://doi.org/10.5056/jnm20161>.
52. Yamashita H, Okada A, Naora K, Hongoh M, Kinoshita Y. Adding Acotiamide to Gastric Acid Inhibitors Is Effective for Treating Refractory Symptoms in Patients with Non-erosive Reflux Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):823–831. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5377-9>.
53. Bauer M, Bamming K, Pichler V, Weber M, Binder S, Maier-Salamon A et al. Impaired Clearance From the Brain Increases the Brain Exposure to Metoclopramide in Elderly Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(3):754–761. <https://doi.org/10.1002/cpt.2052>.
54. 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>.
55. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
56. 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>.
57. 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>.
58. Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Гоник МИ. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
59. Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
60. Hong SJ, Park SH, Moon JS, Shin WG, Kim JG, Lee YC et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. <https://doi.org/10.5009/gnl15537>.
61. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, Suzuki T, Takagi T, Ichikawa H, Yoshikawa T. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–3398. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1166-9>.
62. Макушина АА, Трухманов АС, Сторонова ОА, Параскевова АВ, Ермишина ПГ, Миронова ВА, Ивашкин ВТ. Изменение показателей функционального состояния пищевода на фоне комплексной кислотосупрессивной и эпителиопротективной терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. *Вопросы детской диетологии*. 2025;23(1):61–68. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-1-61-68>.
63. Makushina AA, Trukhmanov AS, Storonova OA, Paraskevova AV, Ermishina PG, Mironova VA, Ivashkin VT. Changes in esophageal functional state during combined acid-suppressive and epithelial protective therapy in patients with non-erosive reflux disease. *Pediatric Nutrition*. 2025;23(1):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-1-61-68>.
64. Макушина АА, Трухманов АС, Пономарев АВ, Сторонова ОА, Параскевова АВ, Ермишина ПГ и др. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(2):69–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>.
65. Makushina AA, Trukhmanov AS, Ponomarev AB, Storonova OA, Paraskevova AV, Ermishina PG et al. The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(2):69–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>.
66. Fei L, Rossetti G, Moccia F, Marra T, Guadagno P, Docimo L et al. Is the advanced age a contraindication to GERD laparoscopic surgery? Results of a long term follow-up. *BMC Surg*. 2013;13(Suppl. 2):S13. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S13>.
67. Tedesco P, Lobo E, Fisichella PM, Way LW, Patti MG. Laparoscopic fundoplication in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 2006;141(3):289–292; discussion 292. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.3.289>.
68. Wei BC, Ni WJ. Mental and psychological status of elderly patients with refractory gastroesophageal reflux. *Chin J Gerontol*. 2021;41(18):3968–3970. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2021.18.026>.
69. Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Машарова АА, Фирсова ЛД, Сильвестрова СЮ. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса. *Терапевтический архив*. 2012;84(2):16–21. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30977>.
70. Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA, Firsova LD, Silvestrova SY. Factors affecting efficacy of gastroesophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(2):16–21. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30977>.

## Вклад авторов:

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

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

Редактирование – Д.Н. Андреев, М.А. Овсепян, О.Н. Ткачева, А.А. Машарова, Е.В. Баркалова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Маев

## Contribution of authors:

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

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

Editing – Dmitry N. Andreev, Mariia A. Ovsepiyan, Olga N. Tkacheva, Antonina A. Masharova, Elena V. Barkalova

Approval of the final version of the article – Igor V. Maev

**Информация об авторах:**

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Ткачёва Ольга Николаевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; [tkacheva@rgnkc.ru](mailto:tkacheva@rgnkc.ru)

**Машарова Антонина Александровна**, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии, Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; <https://orcid.org/0009-0004-5720-2663>; [masharova\\_aa@rgnkc.ru](mailto:masharova_aa@rgnkc.ru)

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**Овсепян Мария Александровна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; [proped2022@gmail.com](mailto:proped2022@gmail.com)

**Баркалова Елена Вячеславовна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; [maslovaalena@mail.ru](mailto:maslovaalena@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Igor V. Maev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Honoured Doctor of the Russian Federation (RF), Honoured Worker of Science of RF, Twice RF Government Prize winner in Science and Technology; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

**Olga N. Tkacheva**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; [tkacheva@rgnkc.ru](mailto:tkacheva@rgnkc.ru)

**Antonina A. Masharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Senior Research Associate, General Geriatrics' Lab, Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5720-2663>; [masharova\\_aa@rgnkc.ru](mailto:masharova_aa@rgnkc.ru)

**Dmitry N. Andreev**, 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; RF Government Prize winner in Science and Technology; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**Mariia A. Ovsepiyan**, Teaching Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; [proped2022@gmail.com](mailto:proped2022@gmail.com)

**Elena V. Barkalova**, Teaching Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; [maslovaalena@mail.ru](mailto:maslovaalena@mail.ru)

# Взаимосвязь поражений гастродуоденальной зоны и ишемической болезни сердца

Н.У. Чамсутдинов<sup>1,2,3</sup>, Д.Н. Абдулманапова<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Алиева<sup>1✉</sup>, alievanuriyana03@mail.ru, К.Л. Сейдалиева<sup>4</sup>, А.Р. Арбуханова<sup>1</sup>, М.А. Алахвердиева<sup>1</sup>, З.М. Магомедова<sup>1</sup>, Р.Г. Бийболатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

<sup>2</sup> Махачкалинская клиническая больница Южно-окружного медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России; 367023, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Ахмедхана Абу-Бакара, д. 64, стр. 1

<sup>3</sup> ООО «Целитель»; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, д. 12

<sup>4</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

## Резюме

Статья посвящена комплексному анализу взаимосвязи заболеваний гастродуоденальной зоны и ишемической болезни сердца (ИБС), которые нередко развиваются у одного пациента, имеют общие патогенетические механизмы и взаимно утяжеляют течение друг друга. В работе рассмотрены современные представления о системных процессах, объединяющих эти состояния, включая хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, активацию перекисного окисления липидов, нарушения углеводного и жирового обмена, а также воздействие инфекционных и иммунных факторов. Особое внимание уделено роли инфекции *Helicobacter pylori*, способной не только вызывать хронические воспалительные процессы в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, но и способствовать развитию атеросклероза за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ), стимуляции продукции С-реактивного белка и повреждения сосудистого эндотелия. Рассмотрено влияние микробиоты желудочно-кишечного тракта на развитие системного воспаления, инсулинорезистентности и метаболического синдрома, которые являются ключевыми звеньями патогенеза ИБС. Особое внимание уделено заболеваниям печени – неалкогольной жировой болезни печени и вирусным гепатитам, которые через общие метаболические, сосудистые и воспалительные механизмы тесно связаны с поражениями сердечно-сосудистой системы. Представлены современные подходы к диагностике и лечению пациентов с сочетанной патологией, включающие эрадикацию *H. pylori*, нормализацию микробиоты, коррекцию метаболических нарушений, антиоксидантную и гиполипидемическую терапию с учетом функционального состояния печени и желудочно-кишечного тракта. Подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода с участием гастроэнтерологов, кардиологов и терапевтов, направленного на персонализированное ведение пациентов, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, кишечная микробиота, заболевания печени, системное воспаление

**Для цитирования:** Чамсутдинов НУ, Абдулманапова ДН, Алиева НА, Сейдалиева КЛ, Арбуханова АР, Алахвердиева МА, Магомедова ЗМ, Бийболатова РГ. Взаимосвязь поражений гастродуоденальной зоны и ишемической болезни сердца. *Медицинский совет.* 2025;19(15):58–64. <https://doi.org/10.21518/ms2025-427>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The relationship between gastroduodenal lesions and coronary heart disease

Nabi U. Chamsutdinov<sup>1,2,3</sup>, Jariyat N. Abdulmanapova<sup>1,2,3</sup>, Nuriyana A. Alieva<sup>1✉</sup>, alievanuriyana03@mail.ru, Kira L. Seydalieva<sup>4</sup>, Atikat R. Arbukhanova<sup>1</sup>, Maryam A. Alakhverdieveva<sup>1</sup>, Zumrud M. Magomedova<sup>1</sup>, Raziya G. Biybolatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia

<sup>2</sup> Makhachkala Clinical Hospital of the Southern District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 64, Bldg. 1, Akhmedkhan Abu-Bakar St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367023, Russia

<sup>3</sup> Tselitel LLC; 12, Abdulla Aliev St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The article provides a comprehensive analysis of the relationship between diseases of the gastroduodenal zone and coronary artery disease (CAD), which frequently coexist in the same patient, share common pathogenetic mechanisms, and mutually aggravate the course of each other. The paper discusses current concepts of the systemic processes linking these conditions, including chronic low-grade inflammation, endothelial dysfunction, activation of lipid peroxidation, disturbances of carbohydrate and lipid metabolism, and the influence of infectious and immune factors. Special attention is given to *Helicobacter pylori* infection, which not only causes chronic inflammatory processes in the gastric and duodenal mucosa but also contributes to the development of atherosclerosis by increasing the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ), stimulating C-reactive protein production, and impairing vascular endothelial function. The role of gastrointestinal microbiota in the development of systemic inflammation, insulin resistance, and metabolic syndrome, which represent key links in the pathogenesis of CAD, is analyzed in detail. Particular attention is paid to liver diseases – nonalcoholic fatty liver disease and viral hepatitis –



which are closely associated with cardiovascular pathology through shared metabolic, vascular, and inflammatory mechanisms. The article presents current approaches to the diagnosis and treatment of patients with combined pathology, including *H. pylori* eradication, microbiota normalization, correction of metabolic disorders, antioxidant and hypolipidemic therapy, taking into account the functional state of the liver and gastrointestinal tract. The importance of a multidisciplinary approach involving gastroenterologists, cardiologists, and general practitioners is emphasized, aiming at personalized patient management, prevention of complications, and improvement of quality of life.

**Keywords:** peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, intestinal microbiota, liver disease, systemic inflammation

**For citation:** Chamsutdinov NU, Abdulmanapova JaN, Alieva NA, Seydalieva KL, Arbukhanova AR, Alakhverdieva MA, Magomedova ZM, Biybolatova RG. The relationship between gastroduodenal lesions and coronary heart disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-427>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и язвенная болезнь (ЯБ) – два распространенных заболевания, оказывающие значительное влияние на глобальное здравоохранение и экономику. ИБС представляет собой патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий [1]. Согласно последним исследованиям, около 126 млн человек во всем мире страдают от ИБС, что составляет приблизительно 1,72% населения планеты. Это впечатляющая статистика, учитывая, что показатель заболеваемости (1 655 на 100 000 населения) может варьироваться в зависимости от региональных факторов, таких как доступность медицинской помощи, образ жизни и генетическая предрасположенность [2]. В частности, более высокий уровень заболеваемости наблюдается в развитых странах с высоким уровнем потребления насыщенных жиров и низкой физической активностью. Стоит отметить, что эти цифры могут быть занижены, т. к. течение ИБС может быть бессимптомным или диагностироваться слишком поздно [3].

Наряду с ИБС, ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки также остается серьезной проблемой здравоохранения. Несмотря на наблюдаемую в последние десятилетия тенденцию к снижению частоты развития ЯБ, уровень заболеваемости остается высоким, варьируя от 5 до 10% в течение жизни человека. Подобная вариативность обусловлена воздействием множества факторов риска, включая инфекцию *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), стресс, курение и генетическую предрасположенность. Вместе с тем существует сложная взаимосвязь между типом ЯБ (например, язвы желудка отличаются от язв двенадцатиперстной кишки по механизмам развития и факторам риска) и тяжестью течения заболевания. Ряд исследований показывает, что у пациентов с более агрессивными формами ЯБ, характеризующимися частыми рецидивами и осложнениями (например, кровотечениями или перфорацией), повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Важной темой является изучение взаимосвязи между ИБС и ЯБ. Хотя эти заболевания поражают разные системы организма, существуют многочисленные точки пересечения. В первую очередь они имеют много общих факторов риска: курение, неправильное питание (богатое насыщенными

жирами и холестерином), стресс, злоупотребление алкоголем и ожирение. Кроме этого, лекарственные препараты, используемые для лечения одного заболевания, могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие или течение другого. Например, длительный прием НПВП, применяемых для облегчения боли и воспаления при различных заболеваниях, повышает риск развития как ЯБ, так и ИБС. Помимо этого, НПВП могут снижать эффективность некоторых лекарств, используемых для лечения ИБС. Также оба заболевания приводят к системному воспалению, которое может усугублять течение каждой из патологий. Хроническое воспаление связано с повышенным риском образования тромбов, что является ведущим фактором развития ИБС. Одновременно воспаление в желудке и двенадцатиперстной кишке может влиять на метаболизм липидов и повышать уровень холестерина, что, в свою очередь, увеличивает риск развития атеросклероза и ИБС [4–7].

## ОБЩИЕ ЧЕРТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ИБС и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки представляют собой две широко распространенные патологии, оказывающие значительное влияние на здоровье населения и системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на различие в органной локализации, оба заболевания обладают рядом общих черт, включая факторы риска, механизмы патогенеза и особенности клинического течения, что обуславливает необходимость их комплексного изучения в контексте коморбидности. ИБС характеризуется нарушением кровоснабжения миокарда вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным глобальных эпидемиологических исследований, в настоящее время от этого заболевания страдают свыше 120 млн человек, при этом уровень заболеваемости варьирует в зависимости от региона, доступности медицинской помощи, образа жизни и генетической предрасположенности. Аналогично, несмотря на тенденцию к снижению распространенности ЯБ в последние десятилетия, она остается актуальной проблемой, особенно ввиду высокого уровня осложнений и рецидивов. Факторы риска, общие для ИБС и ЯБ, включают курение, несбалансированное питание, хронический стресс, ожирение, злоупотребление алкоголем, а также прием НПВП. Последние особенно значимы в контексте коморбидности, поскольку их длительное

применение может одновременно способствовать прогрессированию как сердечно-сосудистой, так и язвенной патологии. Более того, медикаментозное лечение одного из этих заболеваний зачастую может оказывать неблагоприятное воздействие на течение другого, что требует особого внимания при выборе терапевтической стратегии. Системное воспаление рассматривается как одно из ключевых патогенетических звеньев, объединяющих обе патологии. Хроническое воспаление, характерное для ИБС, способствует активации тромбоцитов, нарушению липидного обмена и прогрессированию атеросклероза. Аналогичные процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные, в частности, инфекцией *H. pylori*, могут усиливать системное воспаление и опосредованно влиять на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, наличие общих патогенетических механизмов и перекрестных клинико-фармакологических аспектов обуславливает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с сочетанием ИБС и ЯБ. Учитывая высокий уровень коморбидности и потенциальную взаимную отягощаемость течения заболеваний, актуальным представляется дальнейшее проведение клинических и эпидемиологических исследований, направленных на уточнение особенностей их взаимовлияния, а также разработку персонализированных схем терапии, минимизирующих риски и повышающих эффективность медицинской помощи.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и ИБС – сфера углубленных исследований, постоянно раскрывающая новые тонкости. Исследования показывают, что изменения в микробиоме кишечника не просто коррелируют с ИБС, но и могут быть фактором риска, влияющим на развитие и течение заболевания. Эта связь опосредована множеством механизмов, и ее понимание открывает перспективы для разработки новых методов профилактики и лечения. Установлено, что дисбаланс кишечной микробиоты, или дисбиоз, часто сопровождается такими факторами риска ИБС, как ожирение, диабет 2-го типа, гиперлипидемия (повышенный уровень холестерина) и артериальная гипертензия [8]. Например, ожирение способствует развитию воспаления в кишечнике, что приводит к увеличению проницаемости кишечного барьера («синдром дырявого кишечника»). Через этот поврежденный барьер в кровоток попадают бактериальные компоненты – липополисахариды, которые вызывают системное воспаление, способствуя атеросклерозу – ключевому патогенетическому процессу ИБС. Диабет также влияет на состав микробиоты, приводя к уменьшению полезных бактерий и увеличению патогенных. Высокий уровень холестерина может быть связан с активностью определенных бактерий, способных метаболизировать желчные кислоты, влияя на их всасывание и уровень холестерина в крови. Артериальная гипертензия, в свою очередь, может усугубляться воспалительными процессами, вызванными дисбиозом. Многочисленные исследования выявили изменения в составе

кишечной микробиоты у пациентов с ИБС. Например, работы F.H. Karlsson et al. показали увеличение количества бактерий *Collinsella* и уменьшение *Rothia* и *Eubacterium* spp. у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми [9]. T. Emoto et al. наблюдали увеличение зрелых молочнокислых бактерий и уменьшение бифидобактерий и превотелл. Другие исследования указывают на увеличение доли *Firmicutes* (толстоственные бактерии) и *Bacteroidetes* у пациентов с ИБС, а также на повышенное содержание лактобацилл у пациентов, не принимающих антибиотики. При этом содержание *Bacillus mimicus* было значительно ниже у пациентов с ИБС [10]. Наблюдаемые изменения в составе микробиоты отражают сложную картину взаимодействия различных бактериальных родов и видов, которые могут как способствовать, так и препятствовать развитию ИБС. В частности, определенные таксоны бактерий демонстрируют защитный эффект. К ним относятся представители класса *Lentisphaeria*, семейства *Clostridiales* vadinBB60, рода *Butyricoccus* и отряда *Victivallales*. Эти бактерии могут продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, которые обладают противовоспалительным действием и способствуют улучшению функции эндотелия сосудов. Напротив, представители класса *Actinobacteria*, рода *Clostridium innocuum* group, рода *Bifidobacterium*, рода *Oxalobacter* и рода *Turicibacter* демонстрируют положительную корреляцию с риском развития ИБС [11–14]. Механизмы их влияния требуют дальнейшего изучения, но предполагается, что они могут способствовать воспалительным процессам или нарушать метаболизм липидов. Важно отметить, что состав микробиоты является динамическим и зависит от множества факторов, включая питание, образ жизни, прием лекарственных препаратов и генетические особенности [15]. Например, прием антибиотиков, особенно широкого спектра действия, может существенно нарушить баланс микробиоты, что потенциально увеличивает риск развития ИБС [16]. Поэтому назначение антибиотиков должно быть строго обоснованным и контролируемым.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Тем временем совместное назначение аспирина (антиагреганта) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), широко используемых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, может снизить риск ИБС [17]. Это связано не только с их прямым воздействием на сердечно-сосудистую систему (ССС), но и с уменьшением желудочно-кишечных побочных эффектов аспирина, что повышает приверженность пациентов к лечению. Побочные эффекты аспирина, такие как гастрит и язва, могут быть усугублены дисбиозом, что делает комбинацию аспирина и ИПП целесообразной в определенных клинических ситуациях [18, 19].

Сочетание ИБС и ЯБ представляет собой серьезную медицинскую проблему, значительно усложняющую диагностику и лечение. Атипичное течение обоих заболеваний часто приводит к запоздалой диагностике, увеличивая риск тяжелых осложнений. Эта задержка связана с тем, что симптомы одного заболевания могут маскировать симптомы

другого, создавая спутанную клиническую картину, которую сложно интерпретировать. Взаимное отягощение и прогрессирование рассматриваемых заболеваний основываются на объединении некоторых патологических звеньев, и в частности на наличии общих факторов риска [20]. Воспалительные и иммунологические процессы, возникающие при вирусных либо бактериальных инфекциях, рассматриваются современной медициной как первопричина атеросклеротического процесса согласно теории «ответа на повреждение». Пациенты со стабильной стенокардией и сопутствующей ЯБ демонстрируют нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, выражающееся в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Комплексная эрадикационная терапия способствует нормализации показателей ЭЗВД плечевой артерии, положительно влияя на вазодилатационную функцию эндотелия. Системные проявления хеликобактериоза включают формирование эндотелиальной дисфункции, что подтверждается клиническими наблюдениями. Применение правильно подобранной схемы эрадикационного лечения у пациентов с сочетанной патологией ИБС и ЯБ демонстрирует благоприятное воздействие на состояние эндотелия [21].

Научные работы Y. Rasmi и S. Raeisi раскрывают механизм развития эндотелиальной дисфункции при коронарном синдроме X. Бактериальное воздействие приводит к нарушению эластических свойств сосудов через активацию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, факторов роста и белков острой фазы [22]. Структурно-функциональные нарушения эндотелиоцитов (клеток эндотелия) из-за воспаления ведут к нарушениям сосудистого тонуса и повышенной склонности к тромбообразованию. Эрадикационная терапия *H. pylori* (лечение, направленное на полное уничтожение бактерии) положительно влияет на состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ИБС и ЯБ. Исследования демонстрируют улучшение показателей ЭЗВД после успешного лечения *H. pylori*. Это свидетельствует о системном характере влияния этой бактерии на организм и подтверждает важность своевременной диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с ИБС и ЯБ. Однако эффективность эрадикационной терапии зависит от правильного выбора антибактериальных препаратов и соблюдения схемы лечения. Неадекватная терапия может привести к развитию резистентности бактерий и отсутствию желаемого эффекта. В статье Ж.Г. Симоновой и соавт. проводится анализ эффективности эрадикационной терапии у пациентов с ИБС, сочетанной с патологией гастродуоденальной зоны. Установлено, что пациенты с гастродуоденальными поражениями (ГДП) имеют более тяжелое течение ИБС. Эрадикационная терапия снижала частоту приступов стенокардии на 62,6% и улучшала физическую активность, тогда как при базисной или только антисекреторной терапии эффект был значительно менее выраженным. Авторы делают вывод о целесообразности включения эрадикационной терапии для стабилизации состояния и повышения качества жизни таких пациентов [23].

Коморбидность ИБС и гастродуоденальной патологии представляет собой серьезную клиническую проблему, характеризующуюся значительным ухудшением прогноза для

пациентов. Среди госпитализированных с ИБС 32% имели эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. Эта группа пациентов демонстрировала значительно более высокие значения индексов коморбидности, таких как индекс Kaplan–Feinstein и CIRS-G, что подтверждает серьезность сочетанного поражения. Кроме того, эти пациенты отличались повышенным уровнем тревожности и комплаентности, что, вероятно, связано с более выраженной симптоматикой и осознанием тяжести своего состояния. Более высокая тревожность может также быть следствием нарушения сна и снижения качества жизни, часто сопровождающих как ИБС, так и ГДП [24]. Особого внимания заслуживает роль *H. pylori* в развитии и прогрессировании данной коморбидности. Данные показали, что у пациентов со стабильной стенокардией и ассоциированной с *H. pylori* гастродуоденальной патологией наблюдаются более выраженные изменения в коронарных артериях по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией без инфекции *H. pylori*. Более того, выраженность атеросклеротического процесса в коронарных артериях прямо коррелировала с титром антител к *H. pylori* ( $r = 0,53, p < 0,001$ ) [25]. Это свидетельствует о том, что инфекция *H. pylori* может способствовать ухудшению атеросклероза и прогрессированию ИБС у пациентов с ГДП. Следует отметить, что повышение титра антител к *H. pylori* у больных нестабильной стенокардией при сочетании с ГДП сопровождалось более высоким уровнем мочевой кислоты, фибриногена и снижением скорости клубочковой фильтрации [25].

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из самых частых хронических заболеваний печени в современном мире. Частота ее встречаемости достигает 37% среди населения развитых стран. НАЖБП и ИБС имеют общие патогенетические звенья [26]. Системное воспаление низкой степени активности, ассоциированное с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и нарушением цитокинового баланса, является общим фактором коморбидности [27–29]. При НАЖБП формируется дислипидемия, возрастает риск атеросклероза и атеротромбоза. НАЖБП – это фактор риска и фактор прогрессирования и заболеваний печени, и заболеваний ССС. В частности, крупномасштабное многофакторное когортное исследование с включением почти 45 000 пациентов выявило повышенный риск развития инфаркта миокарда при НАЖБП [30].

Вирусные и алкогольные гепатиты, а также цирроз печени (ЦП) являются одними из самых частых патологий гепатопанкреатодуоденальной зоны. Доказано, что вирусные гепатиты могут вызывать эндотелиальные дисфункции и влиять на метаболизм липидов и глюкозы, приводя к ИР и заболеваниям ССС. В ходе исследования было выявлено, что пациенты с вирусным гепатитом С имеют более высокий риск развития ИБС, при этом после проведения качественной эрадикационной терапии этот риск значительно снижался. В то же время у пациентов с вирусным гепатитом В такой зависимости выявлено не

было [31–33]. Недавнее исследование включало 407 пациентов с НАЖБП, из которых 250 имели сопутствующую ИБС. Оценивались новые биомаркеры: индекс TyG как показатель ИР, а также индексы SII и SIRI как показатели воспаления. Анализ выявил, что TyG, SII и SIRI являются независимыми факторами риска ИБС у пациентов с НАЖБП, при этом липопротеины высокой плотности выступают в роли защитного фактора. Комбинация этих индексов повышает диагностическую эффективность и позволяет более точно выявлять пациентов с высоким риском развития ИБС, открывая перспективы для персонализированной профилактики и терапии [34].

ЦП – это крайняя стадия поражений печени разной этиологии. Вопрос о взаимосвязи коронарного атеросклероза, лежащего в основе ИБС, и ЦП поднимался еще в прошлом веке. Предполагалось, что пациенты с ЦП имеют более низкую вероятность развития коронарного атеросклероза. В основу этих предположений легли такие факторы, как снижение выработки липидов и липопротеинов, снижение фибриногена в крови, тромбоцитов, вазодилатация и артериальная гипертензия у пациентов с ЦП. Однако существует и альтернативная точка зрения: предполагается, что истинная частота ИБС при ЦП на 35–78% выше зарегистрированной. Это связывают с гиподиагностикой и бессимптомным течением ИБС, протекающей на фоне ЦП [35, 36].

Наиболее высокий процент ИБС встречается при ЦП, возникшем в исходе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и НАЖБП. Частота коронарного атеросклероза также выше при НАСГ. Сочетание сердечно-сосудистой патологии с НАЖБП является показанием для назначения антитромботических препаратов (АТП). По результатам исследования W.H. Chang et al., пациенты с патологией печени (вирусные и алкогольные гепатиты, аутоиммунные поражения, НАЖБП, ЦП) и показаниями к АТП имели более высокий риск инфарктов и инсультов. При этом рисккратно возрастал, если прием АТП прекращался на срок более 3 мес. Одновременно пациенты с заболеваниями печени, принимавшие АТП, имели более высокий риск кровотечений [30, 37–39].

Накапливается пул исследований о применении пероральных антикоагулянтов при нарушениях функций печени. В ряде из них демонстрируется эффективность пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином. При назначении пероральных антикоагулянтов нужно учитывать печеночный метаболизм. Печеночный метаболизм дабигатрана – 20%, ривароксабана – 65%, апиксабана – 75%. Следовательно, благодаря наименьшей вовлеченности

дабигатрана в печеночный метаболизм, именно он может стать препаратом выбора у пациентов, сочетающих в своем анамнезе ИБС и заболевания печени [40, 41].

Таким образом, сочетание болезней печени и ИБС требует дальнейшего изучения и комплексного подхода с учетом особенностей коморбидных заболеваний. Схемы инвазивных стратегий и схемы назначения АТП при ИБС на фоне заболеваний печени нуждаются в дальнейшем исследовании.

## ВЫВОДЫ

Взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и ИБС была установлена как значимый фактор риска, влияющий на развитие и прогрессирование данного заболевания. Понимание механизмов этой связи откроет новые перспективы для разработки профилактических и лечебных стратегий, включая диетические вмешательства, использование пробиотиков и другие методы воздействия на микробиоту. Для создания эффективных методов лечения и профилактики ИБС необходимо продолжить углубленные исследования этих механизмов.

Коморбидность ИБС и ЯБ желудка требует комплексного подхода к диагностике и лечению, который должен учитывать общие факторы риска, а также роль инфекции *H. pylori*. Своевременная диагностика и устранение этой инфекции способствуют улучшению прогноза и снижению вероятности осложнений. Многообещающими направлениями для дальнейших исследований являются изучение механизмов взаимодействия ИБС и ЯБ, а также разработка эффективных методов лечения и профилактики данных заболеваний.

Взаимосвязь заболеваний печени и ССС остается одной из наименее изученных. НАЖБП является самой распространенной патологией печени и имеет общие патогенетические звенья с ИБС. При НАЖБП формируется дислипидемия, возрастает риск атеросклероза и атеротромбоза с последующим развитием ИБС. Вирусные гепатиты могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и влиять на метаболизм липидов и глюкозы, приводя к ИР и заболеваниям ССС. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение взаимосвязи между заболеваниями печени и ИБС.



Поступила / Received 16.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 23.07.2025

## Список литературы / References

- Hou XZ, Lv YF, Li YS, Wu Q, Lv QY, Yang YT et al. Association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality in patients with coronary heart disease and hypertension: NHANES longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02173-7>.
- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>.
- Montone RA, Camilli M, Calvieri C, Magnani G, Bonanni A, Bhatt DL et al. Exosome in ischaemic heart disease: beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 2024;45(6):419–438. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae001>.
- Симонова, ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни гастродуоденальной зоны. *Медицинский альманах*. 2013;(4):115–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rhdfhp>.
- Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. The functional condition of endothelium of patients with combination of ischemic heart disease and gastroduodenal ulcer disease. *Medical Almanac*. 2013;(4):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rhdfhp>.
- Riad M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is it an independent risk factor? *Egypt Heart J*. 2021;73(1):61. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00185-2>.
- Shang YS, Zhong PY, Ma Y, Bai N, Niu Y, Wang ZL. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Patients With Coronary Artery Diseases Receiving Oral Antiplatelet Agents and/or Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(1):1–12. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001284>.



7. Chen J, Sun Y, Fu T, Lu S, Shi W, Zhao J et al. Risk of incident cardiovascular disease among patients with gastrointestinal disorder: a prospective cohort study of 330 751 individuals. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024;10(4):357–365. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcad059>.
8. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, Ferraro S, Palma G et al. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr Med Chem*. 2020;27(2):216–229. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190326113607>.
9. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3:1245. <https://doi.org/10.1038/ncomms2266>.
10. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2017;32(1):39–46. <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0841-y>.
11. Hu XZ, Fu LL, Ye B, Ao M, Yan M, Feng HC. Gut microbiota and risk of coronary heart disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1273666. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1273666>.
12. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2017;23(8):908–921. <https://doi.org/10.5551/jat.32672>.
13. Yamashita T, Emoto T, Sasaki N, Hirata K. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2016;57(6):665–671. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-414>.
14. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893–903. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00070.2018>.
15. Харитонов ЛА, Григорьев КИ, Борзакова СН. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;161(1):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.  
Kharitonova LA, Grigoriev KI, Borzakova SN. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
16. Heianza Y, Zheng Y, Ma W, Rimm EB, Albert CM, Hu FB et al. Duration and life-stage of antibiotic use and risk of cardiovascular events in women. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3838–3845. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz231>.
17. Остроумова ОД, Волкова ЕА, Кочетков АИ, Переверзев АП, Ткачева ОН. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):128–137. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>.  
Ostroumova OD, Volkova EA, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Tkacheva ON. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: focus on proton pump inhibitors. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2019;18(5):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-128-137>.
18. Козлова ИВ, Рыбаова АЮ, Новикова ЭВ, Ерохина АД, Логинов СВ. Болезни желудочно-кишечного тракта и ишемическая болезнь сердца: взаимосвязи и взаимовлияния. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;214(6):130–139. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-130-139>.  
Kozlova IV, Ryabova AY, Novikova EV, Erokhina AD, Loginov SV. Diseases of the gastrointestinal tract and coronary heart disease: relationships and mutual influences. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6):130–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-130-139>.
19. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(5):146–164. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.01.006>.
20. Исаков ВА, Домарадский ИВ. *Хеликобактериоз*. М.: Медпрактика; 2003. 412 с.
21. Камышников ЛА, Ефремова ОА, Гусейни ЭГ. Современный обзор: Helicobacter pylori и риск развития ишемической болезни сердца. *Медицина и фармация*. 2016;2(3):3–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wnejmt>.  
Kamyshnikova LA, Efremova OA, Gusejini EG. Modern review: helicobacter pylori and risk of coronary heart disease. *Medicine and Pharmacy*. 2016;2(3):3–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wnejmt>.
22. Rasmi Y, Raesi S. Possible role of Helicobacter pylori infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol J*. 2019;16(6):585–587. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19950100/>.
23. Симонова ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Коморбидные состояния: ИБС и язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;4(5):53. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rhdber>.  
Simonova ZG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Comorbide states: ischemic heart disease and the peptic ulcer associated with Helicobacter pylori. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;4(5):53. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rhdber>.
24. Молчанова АР, Долгушина АИ, Селянина АА. Комплаентность больных ишемической болезнью сердца с эрозивно-язвенными гастродуоденопатиями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):82–87. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-82-87>.  
Molchanova AR, Dolgushina AI, Seljanina AA. Compliance in patients with coronary heart disease and erosive-ulcerative gastroduodenopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-82-87>.
25. Приходько МН, Приходько ЛО, Трофимова НР, Симонова ЖГ. Особенности коронарного русла больных стабильной стенокардией с сочетанием H. pylori-ассоциированной гастродуоденальной патологией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;4(83–88). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-83-88>.  
Prikhodko MN, Prikhodko LO, Trofimova NP, Simonova ZhG. Peculiarities of coronary bed in patients with stable angina combined with H. pylori-associated gastroduodenal pathology. *Siberian Medical Review*. 2018;4(83–88). (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-83-88>.
26. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(4):201–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149317>.
27. Ren Z, Simons PIHG, Wesselijs A, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2023;77(1):230–238. <https://doi.org/10.1002/hep.32534>.
28. Zhao J, Fan H, Wang T, Yu B, Mao S, Wang X et al. TyG index is positively associated with risk of CHD and coronary atherosclerosis severity among NAFLD patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01548-y>.
29. Чамсутдинов НУ, Абдулманапова ДН, Сейдалиева КЛ, Шахбанова МШ, Саидова ЗР. Влияние COVID-19 и различных подходов к его лечению на функциональную способность печени. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023;3(3):173–178. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rnmtzk>.  
Chamsutdinov NU, Abdulmanapova DN, Seydaliyeva KL, Shakhbanova MS, Saidova ZR. The influence of COVID-19 and various approaches to its treatment on the functional ability of the liver. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research*. 2023;3(3):173–178. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rnmtzk>.
30. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):343–362. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00021>.
31. Ghotaslou R, Aslanabadi N, Ghojzadeh M. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis. *Ann Acad Med Singap*. 2008;37(11):913–915. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.v37n11p913>.
32. Chew KW, Bhattacharya D, Horwich TB, Yan P, McGinnis KA, Tseng C et al. Performance of the Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk score in hepatitis C virus-infected persons. *J Viral Hepat*. 2017;24(10):814–822. <https://doi.org/10.1111/jvh.12705>.
33. Dong W, Gong Y, Zhao J, Wang Y, Li B, Yang Y. A combined analysis of TyG index, SII index, and SIRI index: positive association with CHD risk and coronary atherosclerosis severity in patients with NAFLD. *Front Endocrinol*. 2024;14:1281839. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1281839>.
34. Gireleanu I, Trifan A, Huiban L, Muzica C, Petrea OC, Singear AM et al. Ischemic Heart Disease and Liver Cirrhosis: Adding Insult to Injury. *Life*. 2022;12(7):1036. <https://doi.org/10.3390/life12071036>.
35. Tsai MC, Yang TW, Wang CC, Wang YT, Sung WW, Tseng MH, Lin CC. Favorable clinical outcome of nonalcoholic liver cirrhosis patients with coronary artery disease: A population-based study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3547–3555. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3547>.
36. Vega L, Simian D, Gajardo AI, Salinas M, Urrea A, Cattaneo M et al. Coronary artery disease as a risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2024;29(4):101511. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2024.101511>.
37. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut*. 2022;71(9):1867–1875. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325724>.
38. Chang WH, Mueller SH, Tan YY, Lai AG. Antithrombotic therapy in patients with liver disease: population-based insights on variations in prescribing trends, adherence, persistence and impact on stroke and bleeding. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;10:100222. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100222>.
39. Chun HS, Choe AR, Lee M, Cho Y, Kim HY, Yoo K, Kim TH. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(4):535–552. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0109>.
40. Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, Hume A, Taveira TH, Matson KL et al. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2023;147(10):782–794. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060687>.
41. Karciglu O, Zengin S, Ozkaya B, Ersan E, Yilmaz S, Afacan G et al. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022;20(2):103–113. <https://doi.org/10.2174/1871525719666210914110750>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова  
 Написание текста – А.Р. Арбуханова, М.А. Алахвердиева, З.М. Магомедова, Р.Г. Бийболатова  
 Сбор и обработка материала – Н.А. Алиева, К.Л. Сейдалиева  
 Обзор литературы – Н.А. Алиева, К.Л. Сейдалиева  
 Анализ материала – Д.Н. Абдулманапова  
 Редактирование – Д.Н. Абдулманапова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.У. Чамсутдинов

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Nabi U. Chamsutdinov, Jariyat N. Abdulmanapova  
 Text development – Atikat R. Arbukhanova, Maryam A. Alakhverdieva, Zumrud M. Magomedova, Raziya G. Biybolatova  
 Collection and processing of material – Nuriyana A. Alieva, Kira L. Seydalieva  
 Literature review – Nuriyana A. Alieva, Kira L. Seydalieva  
 Material analysis – Jariyat N. Abdulmanapova  
 Editing – Jariyat N. Abdulmanapova  
 Approval of the final version of the article – Nabi U. Chamsutdinov

**Информация об авторах:**

**Чамсутдинов Наби Уматович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Дагестан, заведующий кафедрой факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; гастроэнтеролог, кардиолог, нефролог, пульмонолог, ревматолог, терапевт, Махачкалинская клиническая больница Южно-окружного медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России; 367023, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Ахмедхана Абу-Бакара, д. 64, стр. 1; гастроэнтеролог, кардиолог, пульмонолог, терапевт, ООО «Целитель»; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, д. 12; <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>; [dgmafakteri2014@mail.ru](mailto:dgmafakteri2014@mail.ru)

**Абдулманапова Джарият Набиевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; гастроэнтеролог, кардиолог, пульмонолог, терапевт, Махачкалинская клиническая больница Южно-окружного медицинского центра Федерального медико-биологического агентства России; 367023, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Ахмедхана Абу-Бакара, д. 64, стр. 1; гастроэнтеролог, кардиолог, пульмонолог, терапевт, ООО «Целитель»; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, д. 12; <https://orcid.org/0000-0002-9986-8840>; [Djariiat@mail.ru](mailto:Djariiat@mail.ru)

**Алиева Нурияна Абдусаматовна**, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0008-2114-4640>; [alievannuriyana03@mail.ru](mailto:alievannuriyana03@mail.ru)

**Сейдалиева Кира Лукмановна**, врач-ординатор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4303-7546>; [kira\\_se02@mail.ru](mailto:kira_se02@mail.ru)

**Арбуханова Атикат Рустамовна**, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-0137-0891>; [atikato297@gmail.com](mailto:atikato297@gmail.com)

**Алахвердиева Марьям Аминовна**, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0002-6209-2177>; [maryasha03@bk.ru](mailto:maryasha03@bk.ru)

**Магомедова Зумруд Магомедовна**, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0006-4424-6629>; [mmmmmmops@mail.ru](mailto:mmmmmmops@mail.ru)

**Бийболатова Разият Гасанхановна**, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367005, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-5123-7823>; [b.raziyat2208@gmail.com](mailto:b.raziyat2208@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Nabi U. Chamsutdinov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Physician of the Republic of Dagestan, Head of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; Gastroenterologist, Cardiologist, Nephrologist, Pulmonologist, Rheumatologist, Internist, Makhachkala Clinical Hospital of the Southern District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 64, Bldg. 1, Akhmedkhan Abu-Bakar St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367023, Russia; Gastroenterologist, Cardiologist, Pulmonologist, Therapist, Tselitel LLC; 12, Abdulla Aliev St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>; [dgmafakteri2014@mail.ru](mailto:dgmafakteri2014@mail.ru)

**Jariyat N. Abdulmanapova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; Gastroenterologist, Cardiologist, Pulmonologist, Internist, Makhachkala Clinical Hospital of the Southern District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 64, Bldg. 1, Akhmedkhan Abu-Bakar St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367023, Russia; Gastroenterologist, Cardiologist, Pulmonologist, Therapist, Tselitel LLC; 12, Abdulla Aliev St., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9986-8840>; [Djariiat@mail.ru](mailto:Djariiat@mail.ru)

**Nuriyana A. Alieva**, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2114-4640>; [alievannuriyana03@mail.ru](mailto:alievannuriyana03@mail.ru)

**Kira L. Seydalieva**, Resident Doctor, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4303-7546>; [kira\\_se02@mail.ru](mailto:kira_se02@mail.ru)

**Atikat R. Arbukhanova**, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-0137-0891>; [atikato297@gmail.com](mailto:atikato297@gmail.com)

**Maryam A. Alakhverdieva**, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6209-2177>; [maryasha03@bk.ru](mailto:maryasha03@bk.ru)

**Zumrud M. Magomedova**, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4424-6629>; [mmmmmmops@mail.ru](mailto:mmmmmmops@mail.ru)

**Raziya G. Biybolatova**, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367005, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-5123-7823>; [b.raziyat2208@gmail.com](mailto:b.raziyat2208@gmail.com)

# Клиническая, серологическая и морфологическая характеристика хронического гастрита у пациентов с диспепсией: данные проспективного анализа городской популяции

А.К. Фоменко<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>1✉</sup>, dna-mit8@mail.ru, С.В. Лямина<sup>1</sup>, А.В. Заборовский<sup>1</sup>, О.В. Зайратьянц<sup>1</sup>, С.В. Царегородцев<sup>1</sup>, И.Н. Хими́на<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>2</sup> Консультативно-диагностический центр №6; 127247, Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 107г

## Резюме

**Введение.** Хронический гастрит остается одной из наиболее распространенных патологий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, при этом *Helicobacter pylori* играет ключевую роль в его патогенезе.

**Цель.** Провести комплексную клиничко-морфологическую и серологическую оценку состояния слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим гастритом и диспепсическими симптомами.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование (Москва, 2021–2025 гг.) вошло 309 пациентов с жалобами на диспепсию. Всем пациентам выполнено комплексное инструментально-лабораторное исследование, включая <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест, ЭГДС с мультифокальной биопсией и стадированием по OLGA, серологический тест «ГастроПанель®» (ПГ-I, ПГ-II, Г-17, АТ к *H. pylori*), опросник «7×7».

**Результаты.** *H. pylori* подтвержден у 147 пациентов из 309 (47,6%). В *H. pylori*-позитивной группе преобладал атрофический хронический гастрит (69,4%), тогда как в *H. pylori*-негативной – поверхностный (91,4%) ( $p < 0,0001$ ). Среди *H. pylori*-ассоциированного атрофического хронического гастрита доминировали стадии OLGA I-II (86,0%). В *H. pylori*-негативной подгруппе атрофический хронический гастрит характеризовался снижением медианы ПГ-I (35,9 против 78,3 мкг/л при поверхностном;  $p < 0,0001$ ) при умеренных изменениях ПГ-II и тенденцией к более высокому Г-17. У *H. pylori*-позитивных пациентов после эрадикации регистрировалось достоверное снижение суммарных баллов по результатам опросника «7×7». ROC-анализ отношения ПГ-I/ПГ-II для выявления OLGA III/IV показал AUC 0,820 (95% ДИ 0,748–0,878), чувствительность – 80,0%, специфичность – 81,1% при пороге  $\leq 2$ . Эрадикация достигнута у 85,42% (82/96; per protocol); профиль безопасности – преимущественно легкие/умеренные явления (26,0%).

**Выводы.** Комплексный подход обеспечивает согласованную и воспроизводимую стратификацию хронического гастрита, оптимизирует отбор на инвазивную верификацию и соответствует задачам персонализированного ведения пациентов с диспепсией. Соотношение ПГ-I/ПГ-II демонстрирует высокую диагностическую ценность в выявлении тяжелых стадий атрофии СОЖ (OLGA III/IV), а эрадикация *H. pylori* сопровождается клиническим улучшением симптоматики.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, атрофический гастрит, поверхностный гастрит, «ГастроПанель», эрадикационная терапия, комплексная оценка

**Для цитирования:** Фоменко АК, Маев ИВ, Андреев ДН, Лямина СВ, Заборовский АВ, Зайратьянц ОВ, Царегородцев СВ, Хими́на ИН. Клиническая, серологическая и морфологическая характеристика хронического гастрита у пациентов с диспепсией: данные проспективного анализа городской популяции. *Медицинский совет.* 2025;19(15):65–73. <https://doi.org/10.21518/ms2025-424>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Clinical, serological and morphological characterization of chronic gastritis in patients with dyspepsia: Data from a prospective urban population analysis

Alexey K. Fomenko<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>1</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>1✉</sup>, dna-mit8@mail.ru, Svetlana V. Lyamina<sup>1</sup>, Andrey V. Zaborovskiy<sup>1</sup>, Oleg V. Zayratyants<sup>1</sup>, Sergei V. Tsaregorodtsev<sup>1</sup>, Irina N. Khimina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>2</sup> Consultative and Diagnostic Center No 6; 107g, Dmitrovskoe Shosse, Moscow, 127247, Russia

## Abstract

**Introduction.** Chronic gastritis remains one of the most prevalent disorders of the upper gastrointestinal tract, with *H. pylori* playing a key role in its pathogenesis.

**Aim.** To provide a comprehensive clinical, morphological, and serological assessment of the gastric mucosa in patients with chronic gastritis presenting with dyspepsia.

**Materials and methods.** This prospective single-center study (Moscow, 2021–2025) enrolled 309 patients presenting with dyspepsia. All participants underwent a standardized diagnostic algorithm comprising a <sup>13</sup>C-urea breath test (13C-UBT);

esophagogastroduodenoscopy (EGD) with multifocal biopsies and OLGA staging; the GastroPanel® serological test (pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17, and IgG antibodies to *H. pylori*); and the 7×7 symptom scale.

**Results.** *H. pylori* infection was confirmed in 147/309 patients (47.6%). Among *H. pylori*-positive patients, atrophic chronic gastritis predominated (69.4%), whereas in *H. pylori*-negative patients superficial (non-atrophic) gastritis was most frequent (91.4%) ( $p < 0.0001$ ). Within *H. pylori*-associated atrophic gastritis, early OLGA stages I-II prevailed (86.0%). In the *H. pylori*-negative subgroup with atrophic gastritis, median PGI was reduced versus superficial gastritis (35.9 vs 78.3  $\mu\text{g/L}$ ;  $p < 0.0001$ ) with moderate changes in PGII and a tendency toward higher G-17. In *H. pylori*-positive patients, eradication therapy was followed by a significant decrease in total 7×7 scores. ROC analysis of the PGI/PGII ratio for detecting advanced atrophy (OLGA III/IV) yielded an AUC of 0.820 (95% CI, 0.748–0.878), sensitivity 80.0%, and specificity 81.1% at a cut-off  $\leq 2$ . The per-protocol eradication rate was 85.42% (82/96); the safety profile was predominantly mild to moderate (adverse events in 26.0%).

**Conclusions.** An integrated approach combining OLGA staging, GastroPanel® biomarkers, and the 7×7 scale provides consistent, reproducible stratification of chronic gastritis and optimizes selection for invasive verification. The PGI/PGII ratio shows high diagnostic value for identifying advanced stages of gastric mucosal atrophy (OLGA III/IV), and *H. pylori* eradication is associated with clinically meaningful symptom improvement.

**Keywords:** *H. pylori*, atrophic gastritis, superficial gastritis, GastroPanel, eradication therapy, comprehensive assessment

**For citation:** Fomenko AK, Maev IV, Andreev DN, Lyamina SV, Zaborovskiy AV, Zayratyants OV, Tsaregorodtsev SV, Khimina IN. Clinical, serological and morphological characterization of chronic gastritis in patients with dyspepsia: Data from a prospective urban population analysis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-424>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастрит (ХГ) остается одной из наиболее распространенных патологий верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Считается, что ХГ в преобладающем числе случаев протекает бессимптомно, вместе с тем при прицельном клиническом обследовании пациентов они нередко предъявляют жалобы, характерные для диспепсического синдрома, включая эпигастральную боль, ощущение вздутия, жжение и проявления постпрандиального дистресс-синдрома [1]. Согласно современным данным, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается в качестве ведущего этиологического фактора хронического гастрита, запускающего каскад воспалительных реакций, приводящих к атрофии слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазии и, как следствие, повышенному риску развития аденокарциномы [2, 3]. Суммарная распространенность *H. pylori*-инфекции среди взрослого населения России за период 1994–2024 гг. составила 62,8% (95% ДИ: 55,1–70,3), при этом в последние годы данный показатель снизился до 42,9% по всей стране (95% ДИ: 39,0–47,0) и до 39,8% (95% ДИ 33,9–45,8) – в Москве [4, 5]. Однако, несмотря на положительную динамику, частота инфекции в нашей стране остается относительно высокой, что требует дополнительных мер по оптимизации диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Эндоскопическое обследование с морфологической верификацией остается «золотым стандартом» диагностики гастрита, однако не всегда позволяет в полной мере оценить функциональное состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) и риск прогрессирования изменений. В этой связи важное значение приобретают неинвазивные методы, такие как серологическое исследование «ГастроПанель», позволяющее оценить уровень пепсиногенов и гастрин-17, а также наличие антител к *H. pylori* [6, 7]. Также в последние годы усиливается интерес к применению валидизированных шкал клинической оценки симптомов, позволяющих объективизировать жалобы и отслеживать динамику в процессе наблюдения или терапии [8].

Современные исследования подтверждают, что сочетание инструментальных методов (эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией), серологических маркеров и клинической оценки состояния пациента на основе стандартизированных опросников позволяет достигать большей точности в стратификации гастрита, чем применение любого из этих методов в отдельности. Несмотря на наличие международных рекомендаций, включая консенсусы Maastricht VI и Kyoto Global Consensus, в Российской Федерации ограничено число работ, в которых реализован комплексный подход к обследованию пациентов с хроническим гастритом, сочетающий морфологические, серологические и клинические аспекты [9, 10].

С учетом вышеизложенного **цель** исследования – оценить состояние СОЖ у пациентов с диспепсией с учетом морфологической структуры гастрита, серологических биомаркеров секреции и клинической симптоматики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2021 по 2025 г. было проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое были включены 309 пациентов, проживающих в г. Москве и обратившихся с жалобами на диспепсию к врачам-гастроэнтерологам на клинические базы кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии (ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»; Университетская клиника). Комплексное обследование включало:  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -УДТ) для верификации инфекции *H. pylori*, заполнение опросника «7×7» динамической оценки симптомов функциональных заболеваний ЖКТ, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с прицельной биопсией СОЖ, серологическое исследование «ГастроПанель®».

После включения пациента в исследования и подписания добровольного согласия на участие проводился  $^{13}\text{C}$ -УДТ для верификации инфекции *H. pylori*. Исследование начиналось со сбора исходной пробы выдыхаемого воздуха для определения базового уровня соотношения изотопов  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ , после этого пациент принимал раствор



$^{13}\text{C}$ -мочевины (Хеликарб, Россия). Далее, спустя 30 мин, осуществлялся повторный сбор выдыхаемого воздуха. Измерение соотношения изотопов  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  осуществлялось с использованием инфракрасного дыхательного анализатора (IRIS-DOC, Германия). Повышение отношения  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  в выдыхаемом воздухе расценивалось как наличие активности уреазы, продуцируемой *H. pylori*, и трактовалось как положительный результат теста.

Пациентам с верифицированной *H. pylori*-инфекцией назначалась 14-дневная эрадикационная терапия: тетрациклин 500 мг х 4 р/сут, метронидазол 500 мг х 3 р/сут, эзомепразол 20 мг х 2 р/сут, висмута трикалия дицитрат 120 мг х 4 р/сут. Контроль эффективности терапевтического вмешательства проводился через 4 нед. после завершения лечения. Дополнительно всем пациентам, независимо от статуса *H. pylori*, назначался итуприд 50 мг 3 р/сут в течение 4 нед. для коррекции диспепсических симптомов.

ЭГДС выполнялась натощак, с использованием видеоэндоскопической системы (Pentax EPK i7010, Япония). Для гистологического этапа исследования проводилась прицельная биопсия не менее пяти образцов СОЖ: два из антрального отдела и из тела желудка и один с угла. Полученные образцы фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине, заливались в парафин, окрашивались гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для определения стадии атрофии СОЖ применялась международная система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment).

Для проведения иммуноферментного анализа у пациентов производился забор венозной крови (4 мл) натощак, в пробирки VACUETTE® с активатором свертывания (Greiner Bio-One, Австрия). Сыворотку исследовали с помощью диагностической тест-системы «ГастроПанель» (Biohit Oyj, Финляндия), включающей определение концентрации следующих биомаркеров: пепсиноген I (ПГ-I), пепсиноген II (ПГ-II), гастрин-17 (Г-17), IgG-антитела к *H. pylori*. Интерпретация результатов теста проводилась с использованием специализированного программного обеспечения Biohit GastroSoft® (Biohit Oyj, Финляндия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Количественная оценка выраженности диспепсических симптомов проводилась с применением опросника «7×7», охватывающего 7 основных симптомов функциональных заболеваний ЖКТ (боль и чувство жжения в проекции желудка, ощущение переполнения после еды; раннее насыщение; боль в эпигастриальной области, уменьшающаяся после опорожнения кишечника; вздутие живота; нарушение консистенции и/или частоты стула), оцениваемых пациентом по балльной шкале за последние 7 дней. Опросник «7×7» разработан и валидирован рабочей группой Российской гастроэнтерологической ассоциации в 2014 г. Клиническое тестирование выполнено в 2014–2015 гг. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [8]. Итоговый балл получали путем суммирования оценок по всем семи пунктам опросника. Полученные значения интерпретировали следующим образом: 0–1 – здоров, нет расстройства; 2–6 – пограничное расстройство; 7–12 – легкое расстройство; 13–18 – умеренно

выраженное расстройство; 19–24 – выраженное расстройство; 25 и более – тяжелое расстройство. Пациенты заполняли опросник дважды: на этапе первичного обследования и повторно через 8 нед. после завершения эрадикационной терапии (в случае верификации инфекции *H. pylori* по данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ) для оценки динамики клинической симптоматики.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием специализированного программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Для всех статистических методов различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ . От каждого участника исследования было получено информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом (N 05-21 от 20.05.2021 г.), на добровольное участие в исследовании и проведение всех необходимых клинических процедур.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### $^{13}\text{C}$ -УДТ

По данным  $^{13}\text{C}$ -УДТ, у 147 участников (47,6%) была верифицирована инфекция *H. pylori*, у 162 (52,4%) – инфекция не выявлена ( $p = 0,393$ ). Средний возраст составил 51,0 года (95 % ДИ: 48,0–54,0) и 46,0 года (95% ДИ: 45,0–48,0) соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе *H. pylori*-позитивных пациентов преобладали женщины – 60,5% ( $n = 89$ ), тогда как мужчины составляли 39,5% ( $n = 58$ ). В группе *H. pylori*-негативных пациентов, напротив, отмечалось большее число мужчин – 54,7% ( $n = 87$ ) по сравнению с женщинами – 46,3% ( $n = 75$ ).

### ЭГДС

По данным ЭГДС, у пациентов *H. pylori*-позитивной группы наиболее часто верифицировалась атрофическая форма хронического гастрита – 69,4% ( $n = 102$ ), тогда как поверхностный гастрит диагностирован в 27,2% случаев ( $n = 40$ ). Признаки аутоиммунного поражения СОЖ были зафиксированы у 3,4% обследованных ( $n = 5$ ). В *H. pylori*-негативной группе морфологическая структура отличалась: поверхностный гастрит выявлен у подавляющего большинства пациентов – 91,4% ( $n = 148$ ), атрофический – у 7,4% ( $n = 12$ ). Аутоиммунный гастрит (АИГ) встречался в единичных случаях – 1,2% ( $n = 2$ ). Выявленные различия в распределении морфологических форм хронического гастрита между группами были статистически достоверными ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

Морфологическая оценка степени атрофии СОЖ по системе OLGA, проведенная у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом ( $n = 107$ ), показала, что наиболее часто встречались I стадия – 47,7% ( $n = 51$ ) и II стадия – 38,3% ( $n = 41$ ) обследованных. Более выраженные стадии атрофии (III/IV) были диагностированы у 9,3% ( $n = 10$ ) и 4,7% ( $n = 5$ ) пациентов соответственно. Статистический анализ выявил статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с атрофическими формами хронического гастрита, не ассоциированного с *H. pylori*, наиболее часто диагностировалась I стадия по системе OLGA – у 54,1%

( $n = 8$ ) обследованных. Стадии II и III были зафиксированы у 35,7% ( $n = 5$ ) и 7,1% ( $n = 1$ ) пациентов соответственно, при этом IV стадия атрофических изменений СОЖ в данной подгруппе не была зафиксирована (0,0%;  $n = 0$ ). Различия были также статистически значимыми ( $p = 0,0084$ ) (табл. 2).

### Опросник «7 × 7»

Результаты опросника «7×7» продемонстрировали различия в выраженности диспепсических симптомов между исследуемыми группами, а также изменения в динамике после проведения эрадикационной терапии у пациентов с верифицированной *H. pylori*-инфекцией. В подгруппе больных с атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, средний суммарный балл до лечения составил 9,75 (95% ДИ: 9,10–10,39) с последующим достоверным снижением до 3,77 (95% ДИ: 3,32–4,21) после проведения эрадикации ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с поверхностной формой

● **Таблица 1.** Морфологические типы гастрита у пациентов, стратифицированных по статусу *H. pylori*

● **Table 1.** Morphological types of gastritis in groups stratified by *H. pylori* status

Морфологический тип	<i>H. pylori</i> -позитивные пациенты ( $n = 147$ )	<i>H. pylori</i> -негативные пациенты ( $n = 162$ )
Хронический поверхностный гастрит	27,2 % ( $n = 40$ )	91,4 % ( $n = 148$ )
Хронический атрофический гастрит	69,4 % ( $n = 102$ )	7,4 % ( $n = 12$ )
Аутоиммунный гастрит	3,4 % ( $n = 5$ )	1,2 % ( $n = 2$ )

Примечание: \* $p < 0,0001$ .

● **Таблица 2.** Распределение стадий атрофии по системе OLGA у пациентов с хроническим атрофическим гастритом

● **Table 2.** Distribution of atrophy stages according to the OLGA system in patients with chronic atrophic gastritis

Стадия атрофии (OLGA)	Атрофический хронический гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i> ( $n = 107$ )	Атрофический хронический гастрит, не ассоциированный с <i>H. pylori</i> ( $n = 14$ )
Стадия I	47,7% ( $n = 51$ )*	54,1% ( $n = 8$ )**
Стадия II	38,3% ( $n = 41$ )*	35,7% ( $n = 5$ )**
Стадия III	9,3% ( $n = 10$ )*	7,1% ( $n = 1$ )**
Стадия IV	4,7% ( $n = 5$ )*	0,0% ( $n = 0$ )**

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p = 0,0084$ .

● **Таблица 3.** Результаты исследования «ГастроПанель» с различными морфологическими формами хронического гастрита

● **Table 3.** GastroPanel® assay results across morphological forms of chronic gastritis

Параметр	Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	Хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	Хронический атрофический гастрит, не ассоциированный с <i>H. pylori</i>	Хронический поверхностный гастрит, не ассоциированный с <i>H. pylori</i>
ПГ-I (мкг/л)	89,6 (95% ДИ: 69,8–122,5)	75,0 (95% ДИ: 56,3–93,5)	35,9 (95% ДИ: 27,0–49,0)	78,3 (95% ДИ: 70,8–84,2)
ПГ-II (мкг/л)	20,8 (95% ДИ: 16,7–29,9)	16,6 (95% ДИ: 14,4–19,2)	13,4 (95% ДИ: 10,7–17,1)	12,6 (95% ДИ: 11,7–13,5)
Г-17 (пмоль/л)	12,6 (95% ДИ: 10,7–15,7)	10,3 (95% ДИ: 9,0–13,9)	7,0 (95% ДИ: 4,1–14,4)	6,2 (95% ДИ: 5,7–6,7)
АТ к <i>H. pylori</i> (Ед)	46,3 (95% ДИ: 34,2–59,6)	71,6 (95% ДИ: 58,6–92,6)	–	–

Примечание: \* $p < 0,0001$ .

гастрита на фоне инфекции *H. pylori* исходный средний балл был выше – 13,62 (95% ДИ: 12,12–15,12), однако также существенно уменьшился после терапии до 4,65 (95% ДИ: 3,39–5,91) ( $p < 0,0001$ ). У лиц, не инфицированных *H. pylori*, клинические проявления были менее выраженными. В частности, при неассоциированном поверхностном гастрите средний балл составил 8,82 (95% ДИ: 8,24–9,41), тогда как в группе с атрофической формой хронического гастрита он был еще ниже – 5,64 (95% ДИ: 3,74–7,54). Различия между подгруппами были статистически значимыми ( $p = 0,0017$ ).

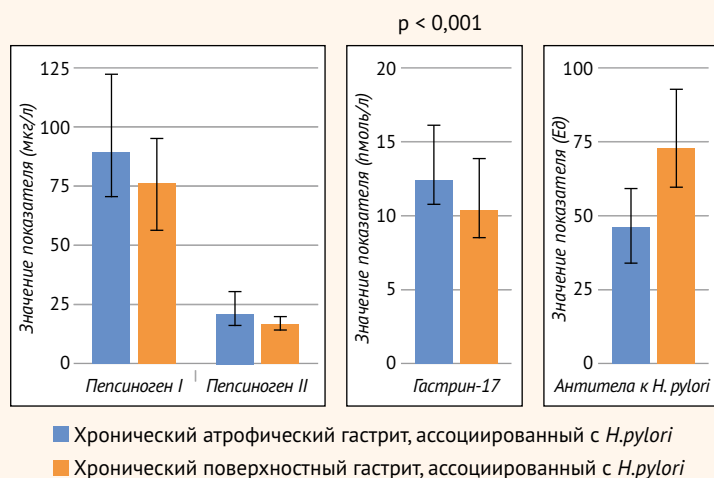
### «ГастроПанель»

Серологическая характеристика пациентов на основе данных «ГастроПанель» показала, что в группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом медианное значение ПГ-I оказалось выше при атрофической форме – 89,6 мкг/л (95% ДИ: 69,8–122,5) по сравнению с поверхностным гастритом – 75,1 мкг/л (95% ДИ: 56,3–93,5) ( $p < 0,0001$ ). Аналогичная тенденция выявлена и по уровню ПГ-II: 20,8 мкг/л (95% ДИ: 16,7–29,9) против 16,6 мкг/л (95% ДИ: 14,4–19,2) ( $p < 0,0001$ ). Медианный уровень Г-17 также был выше у пациентов с атрофической формой хронического гастрита – 12,6 пмоль/л (95% ДИ: 10,7–15,7) по сравнению с поверхностным гастритом – 10,3 пмоль/л (95% ДИ: 9,0–13,9) ( $p < 0,0001$ ). Наибольшие различия между подгруппами наблюдались по уровню IgG-АТ к *H. pylori*: медианное значение в группе с поверхностным гастритом составило 71,6 Ед (95% ДИ: 58,6–92,6), в то время как при атрофической форме – 46,3 Ед (95% ДИ: 34,2–59,6) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1, табл. 3).

В группе пациентов с хроническим гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*, отмечено значительное снижение медианного уровня ПГ-I при атрофическом типе – 35,9 мкг/л (95% ДИ: 27,0–49,0) против 78,3 мкг/л (95% ДИ: 70,8–84,2) – при поверхностной форме ( $p < 0,0001$ ). Также выявлены достоверные различия по ПГ-II: 13,4 мкг/л (95% ДИ: 10,7–17,1) при атрофическом гастрите и 12,6 мкг/л (95% ДИ: 11,7–13,5) – при поверхностной форме хронического гастрита ( $p < 0,0001$ ). Медианное значение Г-17 было несколько выше в подгруппе с атрофией – 7,0 пмоль/л (95% ДИ: 4,1–14,4) по сравнению с 6,2 пмоль/л (95% ДИ: 5,7–6,7) при поверхностном гастрите, также с достоверной разницей ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2, табл. 3).

Для оценки диагностической точности соотношения ПГ-I к ПГ-II в выявлении тяжелых стадий атрофии СОЖ (OLGA III–IV)

● **Рисунок 1.** Сравнительный анализ медианных показателей «ГастроПанель» между пациентами с хроническим атрофическим и поверхностным гастритом, ассоциированным с *H. pylori*  
 ● **Figure 1.** Comparative analysis of median GastroPanel® parameters in patients with *H. pylori*-associated chronic atrophic gastritis versus superficial gastritis



у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. Pylori*, был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Оптимальным диагностическим порогом было определено значение  $\leq 2$ , при котором чувствительность составила 80,0%, а специфичность – 81,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,820 (95% ДИ: 0,748–0,878;  $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой диагностической точности. Положительное отношение правдоподобия (+LR) равнялось 4,22, что соответствует более чем четырехкратному увеличению вероятности наличия выраженной атрофии при положительном результате теста. Отрицательное отношение правдоподобия (–LR) составило 0,25, что указывает на существенное снижение вероятности тяжелых морфологических изменений при значении выше диагностического порога (рис. 3).

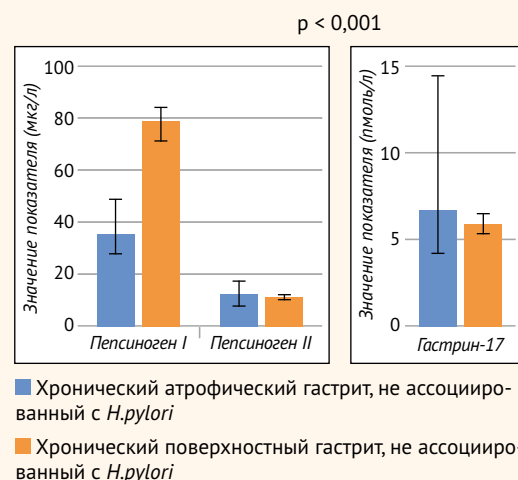
### Эффективность и безопасность эрадикационной терапии

Контроль эффективности антихеликобактерной терапии был проведен у 96 пациентов (65,31%), еще 51 (34,69%) не явился и был исключен из последующего анализа (*per protocol*). Частота успешной эрадикации составила 85,42% ( $n = 82$ ), у 14,58% ( $n = 14$ ) пациентов сохранились признаки персистенции инфекции *H. pylori* по данным повторно-го  $^{13}\text{C}$ -УДТ. Нежелательные явления были зарегистрированы у 25 из 96 пациентов (26,04%); среди них наиболее часто отмечались тошнота – 36,0% ( $n = 9$ ), боль в эпигастальной области – 28,0% ( $n = 7$ ), снижение аппетита – 16,0% ( $n = 4$ ), головная боль – 12,0% ( $n = 3$ ) и металлический привкус во рту – 8,0% ( $n = 2$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

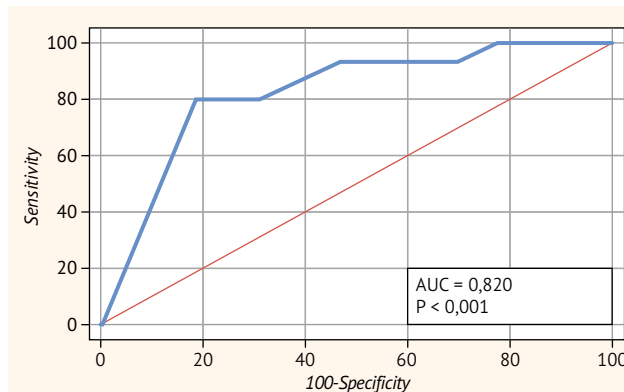
Применение «ГастроПанели» позволяет облегчить первичный отбор пациентов на эндоскопию с мультифокальной биопсией по протоколу OLGA, повышает воспроизводимость

● **Рисунок 2.** Сравнительный анализ медианных показателей «ГастроПанель» между пациентами с хроническим атрофическим и поверхностным гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*  
 ● **Figure 2.** Comparative analysis of median GastroPanel® parameters in *H. pylori*-negative patients with chronic atrophic gastritis versus superficial gastritis



● **Рисунок 3.** ROC-анализ диагностической точности соотношения концентраций ПГ-I и ПГ-II у *H. pylori*-инфицированных пациентов при выявлении тяжелой стадии атрофии (OLGA III-IV)

● **Figure 3.** ROC-analysis of the diagnostic accuracy of the PG I/II concentration ratio for detecting advanced atrophic stages (OLGA III-IV) in *H. pylori*-infected patients



диагностики и снижает вероятность пропуска клинически значимых атрофических изменений [10–12]. В нашей когорте при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите медианы ПГ-I, ПГ-II и Г-17 были выше при атрофической форме, чем при поверхностном гастрите (ПГ-I: 89,6 мкг/л против 75,1 мкг/л; ПГ-II: 20,8 мкг/л против 16,6 мкг/л; Г-17: 12,6 пмоль/л против 10,3 пмоль/л;  $p < 0,0001$  для всех сравнений), тогда как титр IgG к *H. pylori* был ниже (46,27 Ед/мл против 71,66 Ед/мл). Такой профиль соответствует *H. pylori*-индуцированному воспалению при преобладании низких стадий атрофии по OLGA (I-II) и преимущественно антральной локализации поражения (без выраженного вовлечения тела желудка). На ранних стадиях *H. pylori*-индуцированного воспаления сывороточная концентрация ПГ-I может оставаться в пределах референсных значений или умеренно повышаться, тогда как ПГ-II – повышаться

более выражено, вследствие чего отношение ПГ-I/ПГ-II снижается, что и наблюдалось в нашей выборке [13, 14]. Напротив, в *H. pylori*-негативной подгруппе при атрофическом гастрите отмечалось выраженное снижение ПГ-I относительно поверхностного гастрита (35,9 мкг/л против 78,3 мкг/л;  $p < 0,0001$ ) на фоне умеренных изменений ПГ-II и тенденции к более высоким значениям Г-17, что отражает утрату железистых клеток тела желудка и гипохлоргидрию.

ROC-анализ в нашей выборке подтвердил диагностическую состоятельность измерения соотношений ПГ-I/ПГ-II для выявления тяжелой атрофии СОЖ: при пороге  $\leq 2$  чувствительность составила 80,0%, специфичность – 81,1% (AUC 0,820; 95% ДИ 0,748–0,878;  $p < 0,0001$ ), что сопоставимо с данными, представленными в систематических обзорах и клинических валидационных исследованиях [11, 12, 15–17]. В оригинальном отечественном исследовании на выборке из 237 пациентов было показано, что показатель-биомаркер ПГ-I и соотношение ПГ-I/ПГ-II обладают высокой диагностической информативностью для выявления тяжелой атрофии (OLGA III–IV): при референсных порогах ПГ-I  $\leq 30$  мкг/л и ПГ-I/ПГ-II  $\leq 3$  «чувствительность/специфичность» составили 75,8/81,5% и 85,5/64,5%; наиболее информативные пороговые значения для их выборки – ПГ-I  $< 22,5$  мкг/л и ПГ-I/ПГ-II  $\leq 2$ ; ROC-AUC: 0,81 (ПГ-I) и 0,85 (ПГ-I/ПГ-II). В группе пациентов с АИГ, ассоциированной с *H. Pylori*, медиана ПГ-I снижалась с 68,9 (47,2–99,0) до 10,2 (4,4–29,4) мкг/л, а ПГ-I/ПГ-II – с 4,0 (3,0–5,0) до 1,0 (1,0–1,6) при переходе от OLGA 0-II к OLGA III-IV, при этом биомаркер Г-17 не показал существенной прогностической ценности для выявления тяжелой атрофии. В настоящем исследовании нами была проанализирована когорта пациентов с диспепсией ( $n = 309$ ) без предварительной нозологической стратификации в отличие от работы М.В. Чеботаревой и соавт., где проводилось распределение пациентов по нозологическим группам на сочетанный ХГ (АИГ, ассоциированный с *H. pylori*/АИГ, не ассоциированный с *H. pylori*/ХГ, ассоциированный с *H. pylori* при отрицательных маркерах АИГ). Наши результаты согласуются с тем, что при целенаправленном отборе пациентов с АИГ и выраженной атрофией СОЖ диагностическая (прогностическая) информативность показателей ПГ-I и соотношения ПГ-I/ПГ-II ожидаемо возрастает [18].

Снижение суммарных баллов по опроснику «7×7» через 8 нед. после эрадикации у *H. pylori*-позитивных пациентов согласуется с данными реальной клинической практики о купировании диспепсической симптоматики на горизонте 4–8 нед. [8, 19], при этом следует учитывать методологические особенности используемого опросника «7×7». Исходно данный инструмент валидирован для динамической оценки симптомов не только функциональной диспепсии, но и СРК, включающих как верхние, так и нижние отделы ЖКТ, следовательно, вклад сопутствующих кишечных симптомов может модифицировать общий балл, что требует осторожности для корректной интерпретации [8]. В клиническом дизайне настоящего исследования эта особенность компенсируется сочетанием опросника «7×7» с морфологической оценкой и серологическим профилем. Дополнительно важно учитывать возрастную

структуру нашей выборки, представленной преимущественно старшими возрастными группами. С возрастом повышается вероятность конкурирующих гастроэнтерологических состояний и лекарственно-индуцированных поражений СОЖ, что может влиять как на исходную выраженность симптомов, так и на темпы их регресса [20–22].

Частота успешной эрадикации в нашей когорте при использовании 14-дневной висмут-содержащей квадротерапии составила 85,42% среди пациентов, завершивших курс и прошедших контрольный  $^{13}\text{C}$ -УДТ, что уступает «оптимальной» планке  $\geq 90\%$  как стандарту эффективности режима и  $\approx 95\%$  как целевому показателю для оптимизированных схем [23, 24]. Вероятное снижение эффективности эрадикации связано с высокой лекарственной нагрузкой в применяемой схеме (до 29 таблеток), что могло снизить приверженность пациентов. Значительная кратность приема и большое число пероральных твердых форм повышают риск пропуска доз и неполного соблюдения режима, что ассоциируется с неудачами эрадикационной терапии [25–28]. Помимо приверженности, на исход лечения существенно влияет локальный профиль антибиотикорезистентности, который демонстрирует выраженную динамику: в 2015–2019 гг. устойчивость *H. pylori* к амоксициллину и тетрациклину не регистрировалась (0,0%;  $n = 28$ ), к кларитромицину составляла 10,71%, к метронидазолу – 50,0%; в 2020–2024 гг. ( $n = 95$ ) доли устойчивых штаммов возросли до 6,32% для амоксициллина, 17,89% – для кларитромицина и 4,21% – для тетрациклина при умеренном снижении устойчивости к метронидазолу до 45,26% [29, 30]. Недавний метаанализ также подтверждает, что частота резистентности микроорганизма к кларитромицину значимо превышает 15%-ный порог, регламентированный консенсусом Маастрихт-VI [31]. Профиль безопасности в нашем исследовании соответствовал ожидаемому для многокомпонентной антихеликобактерной терапии и согласуется с опубликованными данными отечественных исследований [32, 33].

Учитывая полученные результаты, демонстрирующие субоптимальную эффективность изученной схемы и ее недостатки, описанные выше, а также высокую резистентность к базовым антибактериальным препаратам в нашей стране, целесообразно в реалиях российской клинической практики рассматривать оптимизированные протоколы эрадикационной терапии. Одной из доказанных мер оптимизации стандартных режимов эрадикации является добавление ребамипида [34, 35]. В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,74, 95% ДИ: 1,19–2,53; ОШ 1,75, 95% ДИ: 1,31–2,34) [35, 36]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,16, 95% ДИ: 1,27–3,68) [37]. В настоящий момент накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы эрадикации в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия



дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95% [38, 39]. Недавняя пилотная работа В.В. Поляковой и соавт. 2025 г. показала, что вышеупомянутая пятикомпонентная схема позволяет добиться уровня эрадикации выше 90% даже при наличии резистентности к кларитромицину [40]. Помимо этого, в ряде независимых исследований было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических воспалительных признаков хронического гастрита, а также может способствовать снижению выраженности атрофических изменений [41–43]. Таким образом, ребамипид может рассматриваться не только как адъювант к эрадикационным схемам, но и как многофакторный модулятор эпителиальной проницаемости, обладающий потенциалом для профилактики прогрессирования атрофии СОЖ.

## Выводы

Полученные нами данные подтверждают целесообразность комплексной оценки больных с диспепсией, сочетающей морфологическую верификацию (OLGA), серологическую фенотипизацию («ГастроПанель») и динамическую оценку симптомов (опросник «7×7»). Такой подход обеспечивает стратификацию риска и клинико-диагностическое «сведение» разнородной информации, что принципиально важно в условиях высокой и гетерогенной распространенности патологий, ассоциированных с *H. pylori*, и нарастающего уровня антибиотикорезистентности.



Поступила / Received 26.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

- Chung SH, Lee KJ, Kim JY, Im SG, Kim E, Yang MJ, Ryu SH. Association of the extent of atrophic gastritis with specific dyspeptic symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(4):528–536. <https://doi.org/10.5056/jnm15074>.
- 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>.
- Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Фоменко АК. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(15):35–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
- Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Fomenko AK. *H. pylori*-associated chronic gastritis: status update on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
- Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, Bordin DS, Abdulkhakov SR, Kucheryavyy YA et al. The Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in the Adult Population of Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiologia*. 2025;6(3):47. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia6030047>.
- Андреев ДН, Хурматуллина АР, Бордин ДС, Маев ИВ. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):463–470. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.05.203250>.
- Andreev DN, Khurmatullina AR, Bordin DS, Maev IV. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adults in Moscow: a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(5):463–470. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.05.203250>.
- Белковец АВ, Ожиганова НВ, Кручинина МВ, Полонская ЯВ, Шербакова ЛВ. Анализ серологической диагностики функционального состояния слизистой желудка в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):21–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-21-27>.
- Belkovets AV, Ozhiganova NV, Kruchinina MV, Polonskaya YaV, Shcherbakova LV. Analyzing serological screening of the functional state of gastric mucosa in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-21-27>.
- Бордин ДС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Мозговой СИ, Андреев ДН, Маев ИВ. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VII. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):5–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-2025-9-5-21>.
- 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;(9):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-2025-9-5-21>.
- Ивашкин ВТ, Шептулин АА, Полуэктова ЕА, Рейхарт ДВ, Белостоцкий АВ, Дроздова АА, Арнаутов ВС. Возможности применения опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):24–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33>.
- Ivashkin VT, Sheptulin AA, Poluektova YeA, Reykhart DV, Belostotsky AV, Drozdova AA, Arnavutov VS. The possibilities of using the “7×7” questionnaire (7 symptoms in 7 days) to assess the dynamics of symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):24–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33>.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
- Papadia C, Marelli L, Wood E, Novelli M, Feakins R, Syrjänen KJ, Shidrawi R. Can GastroPanel be used as a triage tool to select patients with advanced atrophic gastritis for gastroscopy? A prospective clinical validation study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2025;12(1):e001559. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001559>.
- Cha JH, Jang JS. Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasia. *Korean J Intern Med*. 2020;35(3):550–558. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.282>.
- Chapelle N, Osmola M, Martin J, Blin J, Leroy M, Jirka I et al. Serum pepsinogens combined with new biomarkers testing using chemiluminescent enzyme immunoassay for non-invasive diagnosis of atrophic gastritis: a systematic review. *Diagnostics*. 2022;12(3):695. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030695>.
- Yu H, Liu Y, Jiang S, Zhou Y, Guan Z, Dong S et al. Serum pepsinogen II levels are doubled with *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic population of 40,383 Chinese subjects. *Medicine*. 2021;100(27):e26562. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026562>.
- Корнухова ЛА, Эмануэль ВЛ, Денисов НЛ, Никонов ЕЛ. Инфекция *Helicobacter pylori*: место серологической и культуральной диагностики в клинических рекомендациях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(8):496–501. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-496-501>.
- Kornoukhova LA, Emanuel VL, Denisov NL, Nikonov EL. *Helicobacter pylori* infection: the place of serological and cultural diagnostics in clinical guidelines. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021;66(8):496–501. (In Russ.) <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-496-501>.
- Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657–667. <https://doi.org/10.1111/apt.14248>.
- Syrjänen K. Accuracy of serum biomarker panel (GastroPanel®) in the diagnosis of atrophic gastritis of the corpus: systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2022;42(4):1679–1696. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15645>.
- Чеботарева МВ, Никольская КА, Андреев ДН, Дорофеев АС, Хомерики СГ, Цапкова ЛА и др. Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастритах. *Терапевтический архив*. 2025;97(8):651–659. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203343>.
- Chebotaeva MV, Nikolskaya KA, Andreev DN, Dorofeev AS, Khomeriki SG, Tsapkova LA et al. Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(8):651–659. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.08.203343>.
- Бордин ДС, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Ильчишина ТА, Скворцова ТЭ, Серкова МЮ и др. Симптомы диспепсии и их динамика после эрадикации *H. pylori*. Итоги образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний». *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):16–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-16-24>.
- Bordin DS, Bakulin IG, Bakulina NV, Ilchishina TA, Skvortsova TE, Serkova MYu et al. Symptoms of Dyspepsia and Their Dynamics After *H. pylori* Eradication.

- Results of the Educational and Research Project "Real Clinical Practice of Treatment of Acid-Dependent Diseases". *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-16-24>.
20. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med*. 2021;21(2):131–134. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0039>.
21. Плавник РГ, Бакулина НВ, Мареева ДВ, Бордин ДС. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинко-лабораторные параллели. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):16–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20>.  
Plavnik RG, Bakulina NV, Mareyeva DV, Bordin DS. *Helicobacter pylori* Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20>.
22. Кислицина ОА, Чубарова ТВ. Факторы, влияющие на обращаемость россиян за медицинской помощью: гендерный аспект. *Женщина в российском обществе*. 2023;(2):94–108. <https://doi.org/10.21064/WinRS.2023.2.7>.  
Kislitsina OA, Chubarova TV. Factors influencing Russians' applications for medical assistance: gender aspect. *Woman in Russian Society*. 2023;(2):94–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21064/WinRS.2023.2.7>.
23. Полякова ВВ, Бодунова НА, Цапкова ЛА, Бордин ДС. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):36–44. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-46-36-44>.  
Polyakova VV, Bodunova NA, Tsapkova LA, Bordin DS. *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics and Possibilities for Optimization of Eradication Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(46):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-46-36-44>.
24. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Баркалова ЕВ. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94–99. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-36602014316>.  
Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Review of world trends. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(3):94–99. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-36602014316>.
25. Бордин ДС, Войнован ИН, Эмбунтиекс ЮВ, Ныссен ОП, Меграуд Ф, O'Morain C, Gisbert JP. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12–18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000567>.  
Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YuV, Nyssen OP, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(2):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000567>.
26. Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Дехнич НН, Козлов РС, Тряпышко АА. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения). 2021. 33 с.
27. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Appl Sci J*. 2014;30(30):134–140. <https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61>.
28. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;(4):73–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.  
Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Modern approaches to antihelico-bacter therapy optimization. *Lechaschi Vrach*. 2014;(4):73–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.
29. Маев ИВ, Андреев ДН, Фоменко АК, Подпорин МС, Лямина СВ, Заборовский АВ и др. Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве. *Терапевтический архив*. 2025;97(2):163–168. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203193>.  
Maev IV, Andreev DN, Fomenko AK, Podporin MS, Lyamina SV, Zaborovskiy AV et al. Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(2):163–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203193>.
30. Маев ИВ, Андреев ДН. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.  
Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
31. Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, Bordin DS, Zaborovskiy AV, Abdulkhakov SR et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. 2025;14(5):524. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050524>.
32. Юренев ГЛ, Парцвания-Виноградова ЕВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Маев ИВ. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):33–39. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890833-39>.  
Yurenev GL, Partzvania-Vinogradova EV, Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(8):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890833-39>.
33. Морозов СВ, Лоранская ИД. Инфекция *Helicobacter pylori* в стареющей популяции: актуальные аспекты клинической практики. *Эффективная фармакотерапия*. 2025;21(22):58–67. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-22-58-67>.  
Morozov SV, Loranskaya ID. *Helicobacter Pylori* Infection in the Aging Population: Current Aspects of Clinical Practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2025;21(22):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-22-58-67>.
34. Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Самсонов АА, Парцвания-Виноградова ЕВ. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27–32. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890827-32>.  
Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Samsonov AA, Partzvania-Vinogradova EV. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(8):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890827-32>.
35. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>.
36. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
37. Андреев ДН, Маев ИВ, Бордин ДС, Лямина СВ, Дичева ДТ, Фоменко АК, Багдасарян АС. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.  
Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
38. Bordin DS, Abdulkhakov SR, Andreev DN, Voynovan IN, Bakulin IG, Bakulina NV et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb Health Dis*. 2024;6:e1023. [https://doi.org/10.26355/mhd.20249\\_1023](https://doi.org/10.26355/mhd.20249_1023).
39. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Кучерявый ЮА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.  
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Kucheryavyy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseeva OP et al. *H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.
40. Полякова ВВ, Бодунова НА, Цапкова ЛА, Серебряков ВВ, Никольская КА, Чеботарева МВ и др. Влияние резистентности *H. pylori* к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии первой линии: предварительные результаты проспективного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2025;21(22):18–23. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-22-18-23>.  
Polyakova VV, Bodunova NA, Tsapkova LA, Serebryakov VV, Nikolskaya KA, Chebotareva MV et al. Impact of *H. pylori* Resistance to Clarithromycin on the Efficacy of First-Line Eradication Therapy Regimens: Preliminary Results of a Prospective Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2025;21(22):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-22-18-23>.
41. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Mura T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *H. pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
42. 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>.
43. 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. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-46-28-34>.  
Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV, Malkov VA. Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLOT Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(46):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-46-28-34>.

**Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования – А.К. Фоменко, И.В. Маев, А.В. Заборовский

Написание текста – А.К. Фоменко, Д.Н. Андреев

Сбор и обработка материала – А.К. Фоменко, Д.Н. Андреев

Обзор литературы – А.К. Фоменко

Анализ материала – С.В. Лямина, О.В. Зайратьянц, И.Н. Хими́на, С.В. Царегородцев

Редактирование – А.К. Фоменко, Д.Н. Андреев

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Маев

**Contribution of authors:**

Study concept and design – Alexey K. Fomenko, Igor V. Maev, Andrey V. Zaborovskiy

Text development – Alexey K. Fomenko, Dmitry N. Andreev

Collection and processing of material – Alexey K. Fomenko, Dmitry N. Andreev

Literature review – Alexey K. Fomenko

Material analysis – Svetlana V. Lyamina, Oleg V. Zayratyants, Irina N. Khimina, Sergei V. Tsaregorodtsev

Editing – Alexey K. Fomenko, Dmitry N. Andreev

Approval of the final version of the article – Igor V. Maev

**Информация об авторах:**

**Фоменко Алексей Константинович**, преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; ProRekt-02@msmsu.ru

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

**Лямина Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>; svlvs@mail.ru

**Заборовский Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; ZABOROVSKY\_AV@msmsu.ru

**Зайратьянц Олег Вадимович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>; ovzair@mail.ru

**Царегородцев Сергей Вадимович**, преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0254-0516>; Sergiotsar@yandex.ru

**Хими́на Ирина Нельсоновна**, д.м.н., заместитель главного врача по лечебно-профилактической работе, врач-эндоскопист, Консультативно-диагностический центр №6, 127247, Россия, Москва, Дмитровское шоссе, д. 107; <https://orcid.org/0000-0003-3109-1972>

**Information about the authors:**

**Alexey K. Fomenko**, Lecturer at the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

**Igor V. Maev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; ProRekt-02@msmsu.ru

**Dmitry N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

**Svetlana V. Lyamina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>; svlvs@mail.ru

**Andrey V. Zaborovskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; ZABOROVSKY\_AV@msmsu.ru

**Oleg V. Zayratyants**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>; ovzair@mail.ru

**Sergei V. Tsaregorodtsev**, Lecturer at the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0254-0516>; Sergiotsar@yandex.ru

**Irina N. Khimina**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Therapeutic and Preventive Work, Endoscopist, Consultative and Diagnostic Center No. 6; 107, Dmitrovskoe Shosse, Moscow, 127247, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3109-1972>



## Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски

С.Ю. Сереброва<sup>1,2✉</sup>, serebrova@expmed.ru, А.Б. Прокофьев<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Есакова<sup>1,2</sup>, М.В. Журавлева<sup>1,2</sup>, Н.Н. Еременко<sup>1,2</sup>, Р.Е. Казаков<sup>1</sup>

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

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

### Резюме

Статья представляет собой аналитический обзор концепции фармакологической гастропротекции. Авторы подчеркивают, что целостность слизистой оболочки желудка поддерживается за счет сложного баланса между факторами агрессии (соляная кислота, пепсин, НПВП, *H. pylori*) и защиты (слизь, бикарбонаты, простагландины, адекватная микроциркуляция, регенерация слизистой оболочки). Перечислены основные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка и приведена классификация факторов защиты. Рассмотрены термины «цитопротекция» и «гастропротекция». Обосновано, что истинная гастропротекция определяется как фармакологическое усиление именно защитных свойств слизистой, а не подавление кислотной агрессии. В связи с этим ингибиторы протонной помпы (ИПП), остающиеся золотым стандартом для профилактики опасных осложнений (кровотечений, перфораций), не относятся к истинным гастропротекторам, поскольку действуют на фактор агрессии. Приведены критерии оценки риска желудочно-кишечного кровотечения и подход к назначению гастропротекторов. К истинным препаратам с доказанными гастропротективными свойствами авторы относят препараты висмута, мизопростол и ребамипид. Однако каждый из них имеет серьезные ограничения: риск кумуляции висмута при длительном приеме, выраженные побочные эффекты мизопристола (диарея, abortивное действие) и недостаточно мощную доказательную базу у ребамипида для широкого применения. Ключевой проблемой клинической практики является низкая частота применения гастропротекции даже среди пациентов высокого риска (пожилой возраст, прием антикоагулянтов и НПВП, язвенный анамнез), которым она показана в первую очередь. Основной вывод работы заключается в том, что классическая гастропротекция уступила место антисекреторной терапии не из-за неэффективности, а из-за простоты, предсказуемости и мощной доказательной базы ИПП в предотвращении жизнеугрожающих осложнений. Смещение парадигмы потребует создания нового препарата с неоспоримыми преимуществами перед существующей стандартной терапией.

**Ключевые слова:** цитопротекция, факторы агрессии, факторы защиты, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, НПВП-гастропатия, желудочно-кишечное кровотечение

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076-2).

**Для цитирования:** Сереброва СЮ, Прокофьев АБ, Есакова ЕЮ, Журавлева МВ, Еременко НН, Казаков РЕ. Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски. *Медицинский совет*. 2025;19(15):74–84. <https://doi.org/10.21518/ms2025-398>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pharmacological gastroprotection: Indications, possibilities and risks

Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,2✉</sup>, serebrova@expmed.ru, Alexey B. Prokofiev<sup>1,2</sup>, Elena Yu. Esakova<sup>1,2</sup>, Marina V. Zhuravleva<sup>1,2</sup>, Natalia N. Eremenko<sup>1,2</sup>, Ruslan E. Kazakov<sup>1</sup>

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

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

### Abstract

The article is an analytical review of the concept of pharmacological gastroprotection. The authors emphasize that the integrity of the gastric mucosa is maintained due to a complex balance between the factors of aggression (hydrochloric acid, pepsin, NSAIDs, *H. pylori*) and protection (mucus, bicarbonates, prostaglandins, adequate microcirculation, mucosal regeneration). The main mechanisms of damage to the gastric mucosa are listed and a classification of protective factors is given. The terms “cytoprotection” and “gastroprotection” are considered. It is substantiated that true gastroprotection is defined as a pharmacological enhancement of the protective properties of the mucosa, and not the suppression of acid aggression. In this regard, proton pump inhibitors (PPIs), which remain the “gold standard” for the prevention of dangerous complications (bleeding, perforation), do not belong to true gastroprotectors, since they act on the aggression factor. The criteria for assessing the risk of gastrointestinal bleeding and the approach to prescribing gastroprotectors are presented. The authors classify bismuth preparations, misoprostol and rebamipide as true drugs with proven gastroprotective properties. However, each of them has serious limitations: the risk of bismuth accumulation with long-term use, pronounced side effects of misoprostol (diarrhea, abort-



tive effect) and an insufficiently strong evidence base for rebamipide for widespread use. The key problem of clinical practice is the low frequency of gastroprotection use even among high-risk patients (elderly age, taking anticoagulants and NSAIDs, ulcer history), for whom it is indicated first and foremost. The main conclusion of the work is that classical gastroprotection has given way to antisecretory therapy not because of inefficiency, but because of the simplicity, predictability and strong evidence base of PPIs in preventing life-threatening complications. A paradigm shift will require the development of a new drug with clear advantages over existing standard therapy.

**Keywords:** gastroprotection, cytoprotection, aggression factors, protective factors, proton pump inhibitors, bismuth preparations, NSAID-gastropathy, gastrointestinal bleeding

**Acknowledgment.** The work was carried out within the framework of state assignment No. 056-00026-24-00 of the Federal State Budgetary Institution 'Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products' of the Ministry of Health of Russia to conduct applied scientific research (state R&D registration No. 124022200076-2).

**For citation:** Serebrova SYu, Prokofiev AB, Esakova EYu, Zhuravleva MV, Eremenko NN, Kazakov RE. Pharmacological gastroprotection: Indications, possibilities and risks. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-398>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

### Факторы агрессии, механизмы повреждения слизистой оболочки желудка

Желудок, помимо своего участия в процессе пищеварения, выполняет важную функцию первичного барьера на пути большей части ксенобиотиков и микроорганизмов, поступающих из внешней среды. Мощным механизмом защиты от потенциально опасных агентов является продукция соляной кислоты и пепсина. При этом сам желудок, особенно пептидные структуры его слизистой оболочки, подвергается воздействию множества агрессивных факторов, способных нарушить ее целостность.

Основными факторами агрессии являются упомянутые соляная кислота, пепсин, а также компоненты желчи, *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), этанол и вероятно иные экзогенные химические агенты. Язвенная болезнь является классическим заболеванием, связанным с возникновением дефектов слизистых оболочек – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежат сложные нервные, гипоталамогипофизарные, гипоталамогипофизарно-надпочечниковые и местные гастродуоденальные механизмы, приводящие к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме язвенной болезни, описывают множество состояний, связанных с повышенной активностью кислотно-пептического фактора и с наличием инфекционного возбудителя *H. pylori*: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, различные виды гастритов и неоплазий, включая MALT-лимфому, и т.д. Вероятно образование язв в желудке при болезни Крона и при наличии злокачественных новообразований [1].

Как было сказано, кроме соляной кислоты и пепсина, способных непосредственно нарушать целостность слизистой оболочки желудка, существует множество факторов риска развития язвенного дефекта: влияние стресса, инфицированность *H. pylori*, прием ряда лекарственных препаратов (НПВП, глюкокортикостероиды, пероральные антикоагулянты, тиенопиридины, ацетилсалициловая кислота, назначаемая в низких дозах, ингибиторы обратного

захвата серотонина, бифосфонаты, иммунодепрессанты и некоторые другие), патология нервной и/или гуморальной регуляции, эндокринные расстройства, синдром Золлингера-Эллисона, возрастное снижение уровня простагландинов, циркуляторно-гипоксические поражения, нарушение структуры и режима питания, злоупотребление алкоголем, курение, билиарный рефлюкс, токсические поражения, аллергические заболевания, наследственность. В целом слизистые оболочки повреждаются при нарушении равновесия между факторами защиты и агрессии, при этом последние способны действовать синергично: так, известно, что риск образования язв повышается при сочетании инфекции *H. pylori* с приемом НПВП [2–9]. В то же время сопутствующие заболевания значительно увеличивают риск смертности от язвенного кровотечения: опубликованный систематический обзор показал, что у лиц со злокачественными новообразованиями риск смертности увеличивается в 6 раз, с заболеваниями почек – в 5 раз, с заболеваниями печени – в 4 раза выше, с заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем – в 2 раза [10].

Основные механизмы повреждения слизистой оболочки желудка, инициируемые факторами агрессии, можно классифицировать следующим образом:

1. Прямое или иммуноопосредованное цитотоксическое воздействие на клетки эпителия или эндотелия микрососудов. Им обладают соляная кислота и пепсин, а также этанол и НПВП, вызывающие фокальную гиперемию, повышение проницаемости сосудов, нарушение кровотока и ишемический некроз, а также продукты жизнедеятельности *H. pylori*, вызывающие воспаление, вакуолизацию, повреждение клеток, провоцирующие иммунный ответ, дополнительно повреждающий ткани.

2. Разрушение слизистого барьера, например, желчными кислотами.

3. Подавление синтеза эндогенных простагландинов (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) при приеме НПВП, вследствие чего снижается секреция слизи и бикарбонатов, ухудшается микроциркуляция, повышается уровень секреции HCl, снижается устойчивость клеток к повреждающим агентам, замедляется репарация.

4. Развитие воспалительного процесса с повреждением эндотелия, высвобождением нейтрофилами протеаз (например, эластаз), активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), разрушающих ткань, усугубляющих воспалительную реакцию и апоптоз клеток.

5. Функциональные нарушения в сенсорных афферентных нервах, играющих ключевую роль в регуляции местного кровообращения. Например, продемонстрировано ослабление гастропротективного эффекта стигмастерола и  $\beta$ -ситостерола после абляции сенсорных волокон типа С капсаицином.

6. Нарушение репаративных процессов. Известно, что антикоагулянты и антиагреганты (варфарин, клопидогрель, новые оральные антикоагулянты) препятствуют остановке кровотечения из уже образовавшихся эрозий, подавляют высвобождение тромбоцитарных факторов роста, критически важных для ангиогенеза и заживления язв. Кортикостероиды также препятствуют заживлению язв при том, что их роль как первичного ulcerогенного фактора оспаривается. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижают уровень серотонина в тромбоцитах, ухудшая их агрегационную функцию; они могут повышать продукцию HCl в желудке.

7. Дисбаланс защитных и повреждающих агентов с преобладанием последних. Например, описывают роль в повреждении слизистой оболочки эндотелинов, – мощных вазоконстрикторов, а также ангиотензина II [3–5].

### Факторы и механизмы защиты слизистой оболочки желудка

Если существуют факторы агрессии и патофизиологические состояния, провоцирующие и усиливающие их действие, значит, должны существовать и способы воздействия на них.

Веществами с установленными защитными свойствами являются бикарбонаты, компоненты слизи, простагландины, NO, Ca<sup>2+</sup>, факторы роста (такие как bFGF, EGF, TGF $\alpha$  и PDGF), белки теплового шока, пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), некоторые гормоны кишечника, включая холецистокинин, лептин, грелин, бомбезин, гастрин и гастрин-высвобождающий пептид (GRP) [11, 12].

Примечательно, что ряд соединений могут упоминаться в литературе и как повреждающие слизистую оболочку желудка агенты, и как защитные. Например, соляная кислота с одной стороны повреждает слизистую оболочку желудка, с другой – служит фактором ее защиты от бактериальной микрофлоры и вирусов. Гастрин с одной стороны увеличивает интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции, с другой – считается веществом с гастропротекторными свойствами, поскольку увеличивает секрецию слизи, бикарбонатов и защитных простагландинов, усиливает кровоток, стимулирует деление и рост клеток в слизистой оболочке желудка [4, 11, 13].

Капсаицин, действующий на ваниллоидные рецепторы TRPV1/VR1, с одной стороны оказывает мощное гастропротективное действие, с другой – абляция высокими дозами капсаицина чувствительных к нему афферентных

нейронов приводит к исчезновению гастропротективных эффектов иных соединений, ими обладающих [3, 11, 14].

Очевидно, такое противоречие вызвано тем, что многие эндогенные соединения в разных концентрациях могут воздействовать, например, на разные подтипы рецепторов, или реакция чувствительных к ним структур может возникать при достижении некоторой пороговой концентрации; так формируются механизмы регуляции баланса многих физиологических процессов.

Если выделять и рассматривать функциональные элементы многофакторного защитного механизма слизистой оболочки желудка и подлежащих тканей, то ими являются барьерная функция слизи и эпителия, нейтрализация соляной кислоты бикарбонатами, моторно-эвакуаторные процессы (перистальтика, антиперистальтика с нейтрализацией соляной кислоты бикарбонатами поджелудочной железы, рвота), регуляторные процессы, управляемые простагландинами, NO, энтероэндокринными клетками (например, продуцирующими гастрин), сенсорными афферентными нервами, высвобождающими вазоактивные нейропептиды (например, CGRP), факторами роста (bFGF, EGF, TGF $\alpha$  и PDGF), гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системой, а также антиоксидантными системами (глутатион, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза, каталаза), нейтрализующими свободные радикалы, и т.д. Очевидно, для функционирования защитной системы также важна роль кателицидинов и  $\beta$ -дефензинов – катионных пептидов, предотвращающих бактериальную колонизацию, а также сероводорода, – еще одного эндогенно вырабатываемого вазодилатора, снижающего адгезию лейкоцитов к эндотелию, экспрессию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и ингибирующего повреждение слизистой оболочки желудка под влиянием НПВП.

Интересен феномен ишемического прекондиционирования, при котором кратковременные эпизоды ишемии делают орган устойчивым к последующему более длительному и тяжелому ишемическому повреждению; так, кратковременная окклюзия чревного ствола приводит к усилению защитных механизмов слизистой оболочки желудка от повреждения, вызванного длительной ишемией-реперфузией, и этот эффект опосредован комбинацией медиаторов: аденозином, простагландинами и оксидом азота.

Помимо собственно репаративных процессов, от эффективности которых зависит сохранение целостности слизистой оболочки желудка, существует быстрый механизм ее восстановления, не зависящий от деления клеток, – так называемая реституция, при которой после повреждения поверхностного эпителия жизнеспособные клетки из соседних желудочных ямок (фовеол) и шеечного отдела желез уплощаются и быстро мигрируют по базальной мембране, чтобы закрыть образовавшийся дефект и восстановить целостность эпителиального барьера. Этот процесс может, начавшись, завершиться в течение нескольких часов [3, 11, 15–18].

По локализации защитные факторы желудка делятся на презепителиальные, эпителиальные и субэпителиальные, элементы которых представлены в *таблице*.

- **Таблица.** Защитные факторы слизистой оболочки [13]
- **Table.** Gastric mucosa protective factors [13]

Группы	Структурные компоненты
Презипителиальные	Компоненты желудочного сока, в том числе соляная кислота и секреторные иммуноглобулины
	Непрерывный слой слизи, содержащий муцины и фосфолипиды
	Бикарбонаты слизистого слоя, механизм «щелочного прилива»
	Простагландины стимулируют синтез слизи и бикарбонатов
Эпителиальные	Непрерывный слой эпителиальных клеток, секретирующих компоненты слизи, простагландины, треофилловые пептиды, стрессиндуцируемые белки, белки врожденной иммунной защиты
	Постоянное быстрое обновление эпителиальных клеток, клетки-предшественники и стволовые клетки желудка, факторы роста (ЭФР, трансформирующий фактор роста $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста 1), блокаторы апоптоза (сурвивин)
	Простагландины стимулируют обновление и заживление эпителия слизистой оболочки
Субэпителиальные	Микроциркуляторное русло слизистой оболочки; обеспечивают доставку кислорода и нутриентов, выведение продуктов метаболизма, работу «щелочного прилива»
	Клетки эндотелия, образующие эндотелиальный барьер и продуцирующие вазодилатирующие субстанции (NO, PGI <sub>2</sub> )
	Стимуляторы ангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов

## ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ

Термин «желудочная цитопротекция» впервые введен А. Робертом в 1979 г. как термин, означающий предотвращение острых поражений слизистой оболочки, вызванных химическими веществами. Этот автор впервые описал цитопротективные свойства простагландинов [19]. «Цитопротекция – процесс, посредством которого химические соединения обеспечивают защиту клеток от повреждающих агентов». Начиная с 2000 г. проведено 10 крупных научных форумов под общим названием «Международные симпозиумы по повреждению клеток / тканей и цитопротекции / органопротекции», в материалах которых опубликованы результаты многочисленных исследований по данной проблеме. В контексте цитопротекции слизистой оболочки желудка обращают на себя внимание материалы 7-го симпозиума, значительная часть которых посвящена цитопротекции слизистой оболочки желудка. Подчеркнуто, что определение гастропротекции является более сложным и базируется на результатах мультидисциплинарных разработок большого количества исследовательских групп. Обобщено определение гастропротекции следующим образом: это обеспечение сохранности субэпителиальных эндотелиальных клеток капилляров и микроциркуляции, поддерживающее выживание фовеолярных клеток слизистой оболочки желудка, их способность к миграции и пролиферации, что в совокупности способствует адекватной репарации эпителиальных клеток поверхностного слоя слизистой оболочки. Подчеркивается клинически важное положение: цитопротекция желудка, она же гастропротекция, – это профилактика химически индуцированных геморрагических эрозий желудка веществами, отличными от тех, которые оказывают ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты, при

этом сохранение микроциркуляции является ключевым элементом [4]. Исходя из вышеизложенного, ингибиторы протонной помпы (ИПП) не являются истинными гастропротекторами.

## КОГДА НЕОБХОДИМА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ?

Итак, нарушения баланса между факторами защиты и агрессии лежат в основе возникновения кислотозависимых патологических процессов, протекающих с развитием хронического воспаления, изъязвлениями, кровотечениями, перфорацией, летальным исходом. Какие же состояния требуют или вероятно требуют медикаментозной цитопротекции? Дискуссия по данному вопросу продолжается, однако, не вызывает вопросов в медицинском сообществе необходимость применения гастропротекторов при наличии патологических состояний, наиболее опасных по риску развития «неварикозного кровотечения», поражающих, например, в США четверть миллиона человек ежегодно, заканчивающихся фатально у 2%. Эта группа кислотозависимых состояний, включающая язвы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ятрогенные состояния при назначении широко используемых лекарственных препаратов, включая аспирин, НПВП, тиагопиридины и антикоагулянты (препараты «высокого риска»). Фактически, варфарин и пероральные антиагрегантные препараты стоят соответственно на первом и третьем местах по частоте экстренных госпитализаций из-за побочных эффектов, при этом желудочно-кишечное кровотечение является единственным наиболее распространенным проявлением [20, 21].

Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения должна проводиться у пациентов с язвенной болезнью или симптоматическими язвами, пациентов,

принимающих двойную антиагрегантную терапию, антикоагулянты или антиагреганты в сочетании с НПВП, пациенты старше 45 лет, длительно принимающие НПВП, старше 65 лет, краткосрочно или периодически принимающие НПВП, старше 70 лет, принимающие однокомпонентную антиагрегантную терапию. Такая оценка может проводиться, например, по следующим консолидированным критериям, сформулированным на основании материалов наиболее авторитетных публикаций:

- Наличие предшествующей язвы верхнего ЖКТ или кровотечения из ЖКТ → **ВЫСОКИЙ** риск.
- Возраст  $\geq 65$  лет (особенно  $\geq 75$ ) → повышенный риск.
- Совместный прием НПВП + антикоагулянт / антиагрегант (особенно двойная антиагрегантная терапия) или кортикостероиды, системные инфекции, цирроз печени / сердечная недостаточность → повышенный риск.
- Хроническая терапия НПВП (особенно неселективными НПВП) или высокие дозы → риск.
- Сопутствующая тяжелая коморбидность (печеночная / почечная / сердечная недостаточность, сахарный диабет, тяжелое состояние, новообразования, анемия и т.д.) – учесть.

Если есть  $\geq 1$  из перечисленных – следует рассмотреть гастропротекцию.

В качестве дополнительных критериев могут учитываться пероральный прием кортикостероидов, диспепсия или симптомы ГЭРБ, прием СИОЗС, курение, злоупотребление алкоголем.

Может быть предложен следующий подход к назначению гастропротекции:

- Высокий риск (язва в анамнезе,  $\geq 65$  лет + антикоагулянты / антиагреганты, комбинированная терапия) → ИПП (рекомендуется).
- Средний риск (один фактор риска, хронические НПВП) → ИПП.
- Низкий риск (молодые, без факторов риска, эпизодические НПВП) → индивидуально; антациды при симптомах, избегать рутинной длительной гастропротекции<sup>1</sup> [22–26].

Риск осложнений, в том числе кровотечений, закономерен при язвенной болезни, но у людей старше 60 лет он в 10 раз выше, чем в более молодых возрастных группах. Подавляющее большинство смертей от осложнений язвенной болезни также происходит в старших возрастных группах с 50-кратным увеличением смертности среди людей старше 60 лет по сравнению с людьми моложе 60 лет (риск увеличивается вдвое с каждым прожитым десятилетием). Многие факторы риска увеличиваются с возрастом, и трудно оценить возраст отдельно от других факторов, таких как растущая распространенность *H. pylori*, полипрагмазия и сопутствующие заболевания. Тем не менее, вполне вероятно, что возраст является важным независимым фактором риска осложнений язвенной болезни. Считается, что гастропротекция вряд ли будет экономически эффективной в более молодых возрастных группах и должна рассматриваться в основном для лиц старше 60 лет [5, 27, 28].

## ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ: ИСТИННЫЕ И БЛОКАТОРЫ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ

В современной клинической практике под гастропротективными мероприятиями при риске кровотечения подразумевается назначение ИПП, и это оправдано недостаточной доказательной базой по возможности применения истинных гастропротекторов. Тем не менее, показано, что меньшинство пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения получают ИПП. В систематическом обзоре 23 наблюдательных исследований медианный уровень показателя применения надлежащей гастропротекции у пожилых пациентов с высоким риском, принимающих НПВП, составил 24%; аналогичную тенденцию описывают и другие авторы [20, 24, 29–36].

Преимущества терапии ИПП в профилактике кровотечения из язв верхних отделов пищеварительного тракта следует сопоставлять с рисками этого подхода. Пациенты иногда вынуждены принимать длительную, вплоть до пожизненную в случае применения ацетилсалициловой кислоты, терапию ИПП. Терапия ИПП очень безопасна в краткосрочной перспективе, но долгосрочными побочными эффектами являются пневмонии, переломы костей, кишечные инфекции, сердечно-сосудистые события, хронические заболевания почек, деменция, рак желудка и даже «смертность от всех причин». Проблема со всеми этими ассоциациями заключается в том, что они основаны на данных наблюдений, обычно связанных с административными базами данных. Эти исследования показали, что более тяжелым пациентам, как правило, назначают терапию ИПП, а сопутствующие заболевания являются сильным фактором риска развития других заболеваний [5, 37–44].

Что касается адекватности назначения гастропротекции, то проблемами, которые выделяют ее исследователи, являются как необоснованное (или избыточное), так и недостаточное назначения. Так, показано, что многие пациенты, принимающие НПВП, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии и ее осложнений (пожилой возраст, язвенный анамнез, сопутствующий прием антикоагулянтов и т.д.), не получают адекватной профилактической терапии. При этом ИПП часто назначаются без четких показаний, на слишком длительные сроки, без попыток снижения дозы или отмены (депрескрайбинга) [45, 46].

Показано также, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии, несмотря на существование четких показаний для профилактики стрессовых язв (искусственная вентиляция легких, коагулопатия и др.), гастропротекторы (в данном случае ИПП) не назначаются или, наоборот, назначаются пациентам с низким риском [47].

Что касается эффективности профилактического назначения ИПП, то они являются золотым стандартом для профилактики и лечения НПВП-индуцированных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. У пациентов с высоким риском кровотечений (например, после язвенного кровотечения в анамнезе), которым необходимо продолжить прием аспирина или клопидогрела, сопутствующий прием ИПП значительно снижает риск рецидива

<sup>1</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NSAIDs – prescribing issues: Clinical Knowledge Summary. London: NICE; 2021. Available at: <https://cks.nice.org.uk/topics/nsaids-prescribing-issues>; National Health Service (NHS), Clinical Knowledge Summaries. Dyspepsia – management. London: NHS; 2022. Available at: <https://cks.nice.org.uk/topics/dyspepsia-management>.



язвы и кровотечения. Эффективность ИПП при клинически значимых кровотечениях из стрессовых язв у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) группы высокого риска также доказана [48, 49].

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ИСТИННЫМИ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Итак, известные препараты, обладающие гастропротективными свойствами, можно охарактеризовывать как «неистинные», блокирующие образование соляной кислоты, и «истинные», не блокирующие. К первым относятся ИПП и только что зарегистрированный для медицинского применения в Российской Федерации препарат вонопрозан. Они применяются при высоком риске смертельно опасных осложнений патологии слизистой оболочки желудка, связанной с образованием язв. Однако, помимо этих состояний, следует также рассматривать гастриты, неязвенную диспепсию, при которых гастропротекция также актуальна. Нужно подчеркнуть, что гастрит может предшествовать язвенному поражению слизистой оболочки желудка, и может требовать назначения гастропротекторов, особенно у детей [4, 50].

Наиболее актуальными препаратами – истинными гастропротекторами на сегодняшний день – являются препараты висмута, помимо соответствующих свойств обладающие антибактериальным эффектом в отношении *H. pylori*, – важнейшего фактора агрессии. Применение препаратов висмута стимулирует продукцию простагландинов в большей степени, чем сукральфата и некоторых антацидов, увеличивает образование бикарбонатов и пристеночной слизи. Препараты висмута усиливают пролиферацию и регенерацию эпителиоцитов за счет способности связывать эпидермальный фактор роста, предохраняя его от разрушения пепсином и аккумулировать на дне язвы, а также за счет способности висмута через мембранные  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительные рецепторы стимулировать митогенактивируемые протеинкиназные каскады и усиливать пролиферацию эпителиоцитов желудка. Также известно, что препараты висмута усиливают микроциркуляцию, обладают антиоксидантным действием и снижают продукцию провоспалительных цитокинов. В кислой среде желудка препараты висмута образуют на поврежденной поверхности слизистой оболочки защитную пленку за счет образования комплексов между отрицательно заряженными микропреципитатами висмута и положительно заряженными белками на дне дефекта. Препараты висмута подавляют активность пепсина за счет ингибирования его секреции главными клетками или связывания и инактивации фермента солями висмута в полости желудка. Применение висмута трикалия дицитрата в течение 14 дней повышает плотность эпителиальных клеток и увеличивает толщину слизистой оболочки в сравнении с плацебо. В частности, плотность эпителиоцитов в области шеек желез возрастает на 20%. На этом фоне уменьшается выраженность эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки после воздействия этанола. Такие изменения слизистой

могут лежать в основе ее повышенной резистентности к повреждающим факторам. Способность висмута трикалия дицитрата связывать конъюгированные желчные кислоты при низких значениях pH продемонстрирована в эксперименте *in vitro*. При этом данных, подтверждающих этот феномен *in vivo*, пока нет. И наконец антихеликобактерное действие висмута трикалия дицитрата. Невозможность выработки у *H. pylori* защитных механизмов в отношении висмута может объясняться быстрым бактерицидным эффектом препарата, обусловленным многокомпонентным механизмом действия. Преципитация висмута на мембране *H. pylori* ведет к нарушению ее проницаемости и гибели микроорганизма. Висмута трикалия дицитрат ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам, нарушает метаболические процессы внутри микроорганизма за счет воздействия на обмен железа и никеля, что ведет к снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, белка и компонентов мембраны. В недавнем исследовании было показано, что висмута трикалия дицитрат препятствует проникновению протонов внутрь *H. pylori*, что сохраняет pH цитоплазмы бактерии в пределах, благоприятных для метаболической активности и деления. В свою очередь, это делает ее уязвимой для действия антибиотиков, активных в отношении делящихся микроорганизмов. Антибактериальное действие висмута трикалия дицитрата, абсолютное отсутствие резистентности *H. pylori* к этому препарату, низкая возможность преодоления устойчивости данного микроорганизма к антибиотикам при применении висмута определяют его важное место в современных схемах антихеликобактерной терапии. Включение висмута трикалия дицитрата позволяет повысить эффективность схем эрадикации на 20–30% [13].

К сожалению, для препаратов висмута отсутствует сильная доказательная база по применению для профилактики осложнений (кровотечения, перфорации) в группах с высоким риском<sup>2</sup>. Этот фактор в совокупности с наличием кумулятивного эффекта накопления висмута в организме препятствует применению препарата при необходимости длительного и/или повторного лечения, ограничивает показания к его применению [4].

Мизопростол устраняет главную причину НПВП-гастропатии, напрямую замещая недостающие простагландины и активируя естественные механизмы защиты (усиление секреции слизи и бикарбонатов, улучшение микроциркуляции). Эффективность мизопростола была доказана рядом клинических исследований. Он оказался эффективным в профилактике НПВП-индуцированного эрозивного поражения. Доказательная база для мизопростола как гастропротектора формировалась по следующим направлениям:

1. Профилактика выявляемых эндоскопически язв. Систематический обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием почти 6 тыс. пациентов, принимающих НПВП, показал, что мизопростол значительно снижает риск образования выявляемых

<sup>2</sup> Реестр разрешений на проведение клинических исследований. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.

эндоскопически язв. Число пациентов, которых необходимо лечить, добиться одного дополнительного положительного эффекта по сравнению с контролем (Number Needed to Treat; NNT), в данном случае, чтобы предотвратить образование одной язвы, составляет 10. Это подтверждает его высокую эффективность в предотвращении повреждений слизистой оболочки.

2. Профилактика клинически значимых осложнений. В отношении более серьезных исходов данные, полученные для мизопростала, менее однозначны. Систематический обзор 3 РКИ с участием почти 9 тыс пациентов не выявил статистически значимого снижения риска кровотечения из язв при приеме мизопростала. Это означает, что он хорошо предотвращает появление язв, но его способность предотвращать осложнения (кровотечения, перфорации) не была убедительно доказана в крупных РКИ.

3. Специфичность действия. Подчеркивается, что эффективность мизопростала в основном доказана для предотвращения повреждений, вызванных НПВП. Он не оказывает значимого эффекта на язвы, связанные с приемом кортикостероидов [4, 5, 51, 52].

В то же время мизопростол имеет ряд побочных эффектов (в отношении женской репродуктивной системы, кишечника и др.), что ограничивает возможности его применения как гастропротектора.

Препараты на основе сукральфата (сульфатированные полисахариды), глицирризината натрия, карбенексолона и целый ряд препаратов, созданных более 50 лет назад, не имеют даже удовлетворительных доказательств эффективности, поэтому они не способны конкурировать по своим свойствам с современными лекарственными средствами, и, несмотря на то, что некоторые из них до сих пор применяются в ряде стран, они вызывают не более чем исторический интерес [4].

Иногда в литературе обсуждаются гастропротективные свойства антацидов на основании их способности нейтрализовать факторы агрессии (соляной кислоты с невозможностью активации пепсиногена), экспериментальных данных о способности  $Al(OH)_3$  уменьшать повреждение слизистой оболочки желудка этанолом и индометацином, сведений о стимуляции антацидами выработки простагландинов. Однако в клинических исследованиях антациды, назначаемые в стандартных дозах, не показали значительного защитного эффекта при наличии эрозий и язв, особенно при длительном приеме НПВП. Нет доказательств, что антациды предотвращают НПВП-индуцированные язвы, и у пациентов, использующих антациды или блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, риск осложнений (кровотечений, перфораций) может быть даже более высоким, возможно из-за маскировки симптомов, которая приводит к тому, что пациент может не заметить ухудшения, образования язвы и не обратиться за лечением, что многократно повышает риск осложнений [52–55].

Японские исследователи создали новый препарат с гастропротективным действием в отношении слизистой оболочки желудка – ребамипид, усиливающий секрецию желудочной слизи и способствующий защите и восстановлению поврежденной слизистой оболочки желудка.

Обычно ребамипид используется для улучшения клинической картины при остром гастрите, при повреждениях слизистой оболочки желудка при обострении хронического гастрита (эрозии, кровотечения, выраженная отечность) и при лечении язвы желудка. Современное обоснование медикаментозного лечения гастритов основано главным образом на симптоматическом облегчении с помощью гастропротекторов [4].

Помимо зарегистрированных лекарственных препаратов, гастропротективные свойства были обнаружены у некоторых тритерпеноидов, включая карбенексолона и стерина, донаторов сульфгидрильных групп, ряда нейрорепептидов, коротких пептидов (ди-, три-, пентапептидов), флавоноидов, сесквитерпеновых лактонов, монотерпенов и стероидов, бомбезина и др. [4, 56]. Однако в отношении их фармакологических гастропротективных эффектов и пользы-риска от применения дискуссия либо завершена, либо должна быть основана на фактическом материале, сбор которого не завершен.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТРАНЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ

Кроме обзора препаратов – признанных гастропротекторов, следует упомянуть те, которые таковыми не являются, но в некоторых случаях могут быть адекватной заменой гастротоксичных лекарственных средств. Так, при приеме НПВП существуют подходы к их замене ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако эта стратегия не будет экономически эффективной при использовании в популяции в целом, и большинство руководств рекомендуют использовать такую замену только в группах высокого риска.

Желудочно-кишечные побочные эффекты НПВП в значительной степени связаны с блокадой препаратами ЦОГ-1, в то время как противовоспалительная активность связана в основном с ингибированием ЦОГ-2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 были разработаны на том принципе, что они смогут обеспечить аналогичные противовоспалительные свойства традиционных НПВП, но без желудочно-кишечных событий. Систематические обзоры рандомизированных клинических исследований показали, что ингибиторы ЦОГ-2 имели аналогичный профиль эффективности, но с 70%-ным снижением количества подтвержденных эндоскопически язв, с 60%-ным снижением количества случаев кровотечения и других осложнений язвенной болезни. Ингибиторы ЦОГ-2 изначально широко использовались для профилактики желудочно-кишечных повреждений, связанных с НПВП, но обнаруженный и подтвержденный риск сердечно-сосудистых событий на фоне их приема снизил количество назначений в пользу традиционных НПВП. Так, рофекоксиб был изъят из обращения в 2006 г. из-за сердечно-сосудистых нежелательных лекарственных реакций. Риск сердечно-сосудистых событий также возрастал при приеме диклофенака и ибупрофена, при этом он был таким же значительным, как и при приеме ингибиторов ЦОГ-2. Напротив, применение напроксена оказалось

несвязанным с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, что позволило предположить, что это более безопасный НПВП [5, 57–63]. Подобные сведения поднимают вопрос о том, безопасно ли длительно использовать какие-либо НПВП, кроме напроксена.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Можно ли назвать адекватным в современных условиях уровень фармакологической гастропротекции в клинической практике? Среди выявленных факторов отказа от применения гастропротекции выявлены следующие: незнание руководств, опасения побочных эффектов. Наибольший разброс мнений по использованию гастропротекции ИПП наблюдается у кардиологов: некоторые назначают ИПП всем пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию, некоторые – только пациентам с определенными факторами риска, а некоторые не назначают их вообще. Многие гастроэнтерологи считают, что значительная часть их пациентов, независимо от риска кровотечения, уже принимают ИПП до направления к ним. Они вряд ли рассматривают необходимость гастропротекции, если только это не связано с причиной консультации (например, желудочно-кишечное кровотечение). Сосудистые хирурги редко назначают ИПП пациентам для гастропротекции или облегчения симптомов ЖКТ. Чаще они используют ИПП для профилактики стрессовых язв у госпитализированных пациентов.

Знание фармакологических факторов риска кровотечений различается в зависимости от специальности. Кардиологи наиболее легко определяют факторы риска кровотечения, связанные с антитромботическими препаратами. Гастроэнтерологи и врачи общего профиля определяют более широкий спектр факторов риска, часто упоминая НПВП, а также инфекцию *H. pylori*. Среди представителей всех специальностей широко распространено понимание предшествующего желудочно-кишечного кровотечения как фактора риска рецидива, однако лишь немногие участники опросов упоминают фактор увеличения данного риска с возрастом [20].

В целом причинами редкого применения «истинных» гастропротекторов являются:

1. Доминирование и эффективность антисекреторной терапии. ИПП стали золотым стандартом лечения кислотозависимых заболеваний. Они высокоэффективны в заживлении язв и купировании симптомов, поскольку кардинально решают главную проблему – избыток соляной кислоты. Как было сказано, препараты, подавляющие кислотность, не являются истинными гастропротекторами. Однако их клиническая эффективность настолько очевидна и предсказуема, что они вытеснили более сложные и менее изученные клинические подходы. Врачам и пациентам проще и быстрее использовать проверенный инструмент.

2. Отсутствие единого, простого и эффективного гастропротекторного препарата. Механизм гастропротекции сложен и многофакторен (участвуют простагландины,

NO, факторы роста, микроциркуляция, слизь и др.). Не существует одной «волшебной таблетки», которая надежно и безопасно воздействовала бы на все эти звенья патогенеза одновременно. Кроме того, препараты с заявленным гастропротекторным действием имеют ограничения в применении:

- мизопростол имеет серьезные побочные эффекты (диарея, спазмы, абортное действие), что резко ограничивает его длительное применение;

- сукральфат и препараты висмута имеют скромную эффективность по сравнению с ИПП и потенциальные риски (кумуляция висмута);

- ребамипид и подобные ему препараты широко используются в некоторых странах (например, в Японии), но их доказательная база и признание на международном уровне не столь велики, как у ИПП.

3. Сложность и неочевидность механизмов действия. Эффект истинных гастропротекторов (усиление продукции слизи, кровотока, репарации) развивается не так быстро и не так заметно для пациента, как подавление кислотопродукции с помощью ИПП. Врачу сложнее объяснить пациенту пользу от препарата, который «укрепляет защитный барьер», а не «снижает кислотность», что интуитивно понятно. Многие первоначальные представления о «цитопротекции» оказались упрощенными. Даже под защитой простагландинов поверхностные клетки все равно погибают, но запускается быстрый процесс их восстановления (реституция). Это сложнее донести и признать, чем прямую логику «нет кислоты – нет язвы».

4. Недостаток масштабных клинических исследований, доказывающих превосходство. Большинство крупных РКИ и метаанализов посвящены эффективности ИПП. Для многих гастропротекторов (кроме мизопростол) отсутствуют масштабные исследования, доказывающие их способность не просто заживлять эрозии, а предотвращать серьезные клинические исходы, такие как кровотечения или перфорации, особенно в сравнении с ИПП. Без такой доказательной базы внедрение в широкую практику затруднено.

5. Проблема целевой аудитории. Основная потребность в гастропротекции возникает у пациентов, принимающих НПВП и антикоагулянты. Однако даже в этих группах высокого риска менее 24% пациентов получают адекватную профилактику (чаще всего теми же ИПП). Если даже более простую и доказанную стратегию (назначение ИПП) применяют недостаточно широко, то о внедрении более сложных схем с гастропротекторами речи не идет.

6. Исторический контекст и инерция мышления. Концепция «цитопротекции» Андре Робера, основанная на простагландинах, доминировала в науке 30 лет, но так и не привела к созданию идеального лекарственного препарата-гастропротектора. Клиническая практика пошла по более простому и эффективному пути – подавлению агрессии. Устоявшиеся клинические рекомендации во всем мире основаны на использовании ИПП, и для изменения этих парадигм требуются веские и неопровержимые доказательства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная гастропротекция нечасто используется не потому, что она неэффективна в принципе, а потому, что она проигрывает в простоте, предсказуемости и силе доказательной базы антисекреторной терапии. Интерес к гастропротекции сохраняется в научной среде как к потенциальному пути создания более безопасных

и физиологических методов лечения, но для смещения акцентов в реальной клинической работе требуется прорыв в виде нового препарата с неоспоримыми преимуществами перед ИПП.



Поступила / Received 25.08.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025  
Принята в печать / Accepted 15.09.2025

## Список литературы / References

1. Колотилова МЛ, Иванов ЛН. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(7-8):10–16. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1104>. Kolotilova ML, Ivanov LN. Neurosis and genetic theory of etiology and pathogenesis of ulcer disease. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(7-8):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1104>.
2. Рашина ОВ, Чурносков МИ. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):154–159. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159>. Rashina OV, Churnosov MI. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159>.
3. Sánchez-Mendoza ME, Arrieta J, Navarrete A. Role of Prostaglandins, Nitric oxide, Sulphydryls and Capsaicin-sensitive Neurons in Gastroprotection of Stigmasterol and  $\beta$ -Sitosterol. *Natural Product Communications*. 2008;3(4):505–510. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300406>.
4. Marakhouski Y, Rubens J. Gastroprotection without Gastric Acid Suppression, Mini Review and Personal Experience. *Int J Biomed Res Prac*. 2023;3(1):1–7. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.51.008042>.
5. Kanno T, Moayyedi P. Who Needs Gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastro*. 2020;18(4):557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>.
6. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Gonzalez-Perez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
8. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6470–6475. <https://doi.org/10.1073/pnas.111150798>.
9. Ruff CT, Guigliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
10. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):331–345. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.451>.
11. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(5):33–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16247188/>.
12. Castañeda AA, Kim YoS, Chang LK, Cui Ya, Mercer DW. Nitric oxide synthase inhibition negates bombesin-induced gastroprotection. *Surgery*. 2000;128(3):422–428. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107982>.
13. Самсонов АА, Голубев НН, Андреев НГ, Шербактова НА. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопротекции. *Справочник поликлинического врача*. 2018;6:40–48. Режим доступа: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/026/0261e2d57b032bac9946575472d56fd1.pdf>. Samsonov AA, Golubev NN, Andreev NG, Shcherbakova NA. The protective barrier of the gastric mucosa and the possibility of drug cytoprotection. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2018;6:40–48. (In Russ.) Available at: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/026/0261e2d57b032bac9946575472d56fd1.pdf>.
14. Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol*. 2005;11(33):5180–5184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i33.5180>.
15. Filaretova L. The hypothalamic–pituitary–adrenocortical system: Normal brain–gut interaction and gastroprotection. *Auton Neurosci*. 2006;125(1-2):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.01.005>.
16. Hanaa MI, EL Moselhy MA, Abd-El-Rahim SR. Gastroprotective Potential Effects of Statins on Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Rats. *Bull Egypt Soc Physiol Sci*. 2009;29(1):213–228. <https://doi.org/10.21608/besps.2009.36341>.
17. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, Milazzo G, Vincenzo De Francesco, Leonardo De Luca et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med*. 2021;85:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.014>.
18. Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(6):24. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>.
19. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*. 1979;77(4):761–767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38173/>.
20. Kurlander JE, Helmsinski D, Kokaly AN, Richardson CR, De Vries R, Saini SD, Krein SL. Barriers to Guideline-Based Use of Proton Pump Inhibitors to Prevent Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Fam Med*. 2022;20(1):5–11. <https://doi.org/10.1370/afm.2734>.
21. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1103053>.
22. Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Ahn JY, Lee BE et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020;14(6):707–726. <https://doi.org/10.5009/gnl20246>.
23. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303–322. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01769-0>.
24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
25. Abrignani MG, Lombardo A, Braschi A, Renda N, Abrignani V. Proton pump inhibitors and gastroprotection in patients treated with antithrombotic drugs: A cardiologic point of view. *World J Cardiol*. 2023;15(8):375–394. <https://doi.org/10.4330/wjc.v15.i8.375>.
26. Лазебник ЛБ, Алексеев СА, Белова ГВ, Вьючнова ЕС, Кашкина ЕИ, Кокорин ВН и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колонопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – 2025. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;12:146–166. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166>.
27. Лазебник ЛБ, Алексеев СА, Белова ГВ, Вьючнова ЕС, Кашкина ЕИ, Кокорин ВН et al. Recommendations for prevention and treatment of Esophago-Gastro-Entero-Colopathies induced by non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – 2025. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;12:146–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-146-166>.
28. Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 2013;19(3):347–354. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.347>.
29. Rodríguez GLA, Ruigómez A, Hasselgren G, Wallander MA, Johansson S. Comparison of mortality from peptic ulcer bleed between patients with or without peptic ulcer antecedents. *Epidemiology*. 1998;9(4):452–456. <https://doi.org/10.1097/00001648-199807000-00018>.
30. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>.
31. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommenda-



- tions from the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805–822. <https://doi.org/10.7326/M19-1795>.
31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894–1909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>.
  32. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2533–2549. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.445>.
  33. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728–738. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>.
  34. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, Deepak L Bhatt, Cuker A, Gluckman TJ et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):629–658. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>.
  35. Kanno T, Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):557–573. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00316-9>.
  36. Medlock S, Eslami S, Askari M, Taherzadeh Z, Opondo D, de Rooij SE, Abu-Hanna A. Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1259–1269.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.034>.
  37. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410–416. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.
  38. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>.
  39. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>.
  40. Simonov M, Abel EE, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA et al. Use of proton pump inhibitors increases risk of incident kidney stones. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(1):72–79.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.053>.
  41. Moayyedi P. Leaving no stone unturned in the search for adverse events associated with the use of proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(1):41–42. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.053>.
  42. Almario CV, Chey WD, Spiegel BM. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1707–1715. <https://doi.org/10.1136/ajg.2020.0000000000000798>.
  43. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(3):132–139. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.272>.
  44. 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>.
  45. Kimmey MB, Lanas A. Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;18(Suppl. 1):60–65. <https://doi.org/10.1111/j.0953-0673.2004.01840.x>.
  46. Nardio RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118–3122. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03259.x>.
  47. Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L et al. Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2024;391(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404245>.
  48. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2010;122(24):2619–2633. <https://doi.org/10.1161/CIR.Ob013e3182027f01>.
  49. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41(3):693–705. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182758734>.
  50. Seol SY, Kim MH, Ryu JS, Choi M-G, Shin D-W, Ahn B-O. DA-9601 for erosive gastritis Results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2379–2382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i16.2379>.
  51. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):344–350. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004>.
  52. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):469–476. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30119-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30119-5).
  53. Lazzaroni M, Sainaghi M, Porro GB. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31(1):S48–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379470/>.
  54. Chan FK, Sung JJ. Role of acid suppressants in prophylaxis of NSAID damage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(3):433–445. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0192>.
  55. Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Новиков АЮ. Антациды в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(8):59–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.
  56. Trukhan DI, Degovtsov EN, Novikov AY. Antacids in real clinical practice. *Trukhan DI, Degovtsov EN, Novikov AY. Antacids in real clinical practice. Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.
  57. Castañeda AA, Kim YS, Chang LK, Cui Y, Mercer DW. Nitric oxide synthase inhibition negates bombesin-induced gastroprotection. *Surgery.* 2000;128(3):422–428. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107982>.
  58. Garcia-Rayado G, Navarro M, Lanas A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing Glsparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(10):1031–1043. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1516143>.
  59. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;325(7365):619. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7365.619>.
  60. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):818–828. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.011>.
  61. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med.* 2005;352(11):1092–1102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050493>.
  62. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med.* 2005;352(11):1071–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050405>.
  63. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
  64. Jordan F, Quinn TJ, McGuinness B, Passmore P, Kelly JP, Smith CT et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD011459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011459.pub2>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева

Написание текста – С.Ю. Сереброва

Сбор и обработка материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова

Обзор литературы – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова, М.В. Журавлева, Н.Н. Еременко, Р.Е. Казаков

Анализ материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Есакова, Н.Н. Еременко, Р.Е. Казаков

Редактирование – Е.Ю. Есакова, С.Ю. Сереброва

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

**Contribution of authors:***Concept of the article* – Svetlana Yu. Serebrova*Study concept and design* – Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev, Marina V. Zhuravleva*Text development* – Svetlana Yu. Serebrova*Collection and processing of material* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Y. Esakova*Literature review* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova, Marina V. Zhuravleva, Natalia N. Eremenko, Ruslan E. Kazakov*Material analysis* – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova, Natalia N. Eremenko, Ruslan E. Kazakov*Editing* – Elena Yu. Esakova, Svetlana Yu. Serebrova*Approval of the final version of the article* – Svetlana Y. Serebrova, Alexey B. Prokofiev**Информация об авторах:**

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

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

**Есакова Елена Юрьевна**, к.фарм.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [demchenkova@expmed.ru](mailto:demchenkova@expmed.ru)

**Журавлева Марина Владимировна**, д.м.н., заместитель начальника Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; [zhuravleva@expmed.ru](mailto:zhuravleva@expmed.ru)

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

**Казakov Руслан Евгеньевич**, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; [kazakov@expmed.ru](mailto:kazakov@expmed.ru)

**Information about the authors:**

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

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

**Elena Yu. Esakova**, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [demchenkova@expmed.ru](mailto:demchenkova@expmed.ru)

**Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; [zhuravleva@expmed.ru](mailto:zhuravleva@expmed.ru)

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

**Ruslan E. Kazakov**, Cand. Sci. (Biol.), Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>; [kazakov@expmed.ru](mailto:kazakov@expmed.ru)

# Хронический гастрит и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке – нередкое сочетание

Е.Ю. Плотникова<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

А.О. Куцаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-2396-3880>, dr.kytsaeva@vk.com

М.А. Никонорова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6621-9310>, ma.nikulina@mail.ru

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

<sup>2</sup> Клинический консультативно-диагностический центр имени И.А. Колпинского; 650066, Россия, Кемерово, Октябрьский проспект, д. 53/1

<sup>3</sup> Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

## Резюме

**Введение.** Колонизация *Helicobacter pylori* существенно влияет не только на микросреду желудка, но и на кишечную микробиоту. Многочисленные исследования показали, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут изменять кишечную флору пациентов. В настоящей статье исследуются доступные данные о взаимосвязи между гастритом, инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

**Цель.** Сравнить уровень коморбидности и тяжесть течения СИБР в тонкой кишке у пациентов с хроническим гастритом различной этиологии – *Hp*-положительной (*Hp*+) и *Hp*-отрицательной (*Hp*-).

**Материалы и методы.** В нашем исследовании мы изучили клинические данные 122 пациентов (24 мужчины и 98 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст – 51 год). Из них 62 имели *Hp*+ гастрит и 60 – *Hp*-. Также все пациенты прошли дыхательный водородный тест с лактулозой для выявления СИБР.

**Результаты и обсуждение.** СИБР был диагностирован у половины пациентов (32 человека, 51,6%) в группе *Hp*+ и у трети пациентов с гастритом *Hp*- (18 человек, 30%) ( $p \leq 0,05$ ). После антихеликобактерной терапии в нашем исследовании СИБР в динамике у пациентов в группе *Hp*+ не выявлялся.

**Выводы.** Диагностику СИБР следует проводить у пациентов с гастритом *Hp*+ и *Hp*- и симптомами кишечной диспепсии, регулярно принимающих ИПП. Эрадикация *Hp* у пациентов с гастритом в сочетании с СИБР способствует успешной деконтаминации тонкой кишки.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация *Helicobacter pylori*, деконтаминация тонкой кишки, кишечная диспепсия, дыхательные водородные тесты

**Для цитирования:** Плотникова ЕЮ, Куцаева АО, Никонорова МА. Хронический гастрит и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке – нередкое сочетание. *Медицинский совет.* 2025;19(15):85–89. <https://doi.org/10.21518/ms2025-428>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Chronic gastritis and small intestinal bacterial overgrowth: Common comorbidities

Ekaterina Yu. Plotnikova<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Alena O. Kutsaeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-2396-3880>, dr.kytsaeva@vk.com

Marina A. Nikonorova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6621-9310>, ma.nikulina@mail.ru

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650056, Russia

<sup>2</sup> Clinical Consulting and Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky; 53/1, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, 650066, Russia

<sup>3</sup> Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

## Abstract

**Introduction.** *Helicobacter pylori* colonization significantly affects not only the gastric microenvironment, but also the intestinal microbiota. Numerous studies have shown that proton pump inhibitors (PPIs) can alter the intestinal flora of patients. This article examines the available data on the relationship between gastritis, *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection, and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

**Aim.** To compare the level of comorbidity and severity of SIBO in patients with chronic gastritis of various origin – *Hp*-positive (*Hp*+) and *Hp*-negative (*Hp*-).

**Materials and methods.** In our study, we examined the medical data of 122 patients (24 men and 98 women) aged 20 to 60 years (mean age 51 years). Of these, 62 had *Hp*+ gastritis and 60 had *Hp*-. All patients also underwent lactulose hydrogen breath testing to detect SIBO.

**Results and discussion.** SIBO was diagnosed in half of the patients (32 patients, 51.6%) in the *Hp*+ group and in one-third of the patients with *Hp*- gastritis (18 patients, 30%) ( $p \leq 0.05$ ). In our study, repeated testing didn't detect SIBO after anti-*Helicobacter* therapy in patients from the *Hp*+ group.

**Conclusions.** The patients on regular PPI therapy, with *Hp*+ and *Hp*- gastritis and symptoms of intestinal indigestion should undergo diagnostic testing for SIBO. *Hp* eradication in patients with gastritis combined with SIBO contributes to the successful small intestine decontamination.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* eradication, small intestine decontamination, intestinal indigestion, hydrogen breath tests

**For citation:** Plotnikova EYu, Kutsaeva AO, Nikonorova MA. Chronic gastritis and small intestinal bacterial overgrowth: Common comorbidities. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-428>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Физически в тонкой кишке содержится относительно небольшое количество колонизированных бактерий по сравнению с толстой кишкой [1]. Последние данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что чрезмерный рост бактерий в тонкой кишке, который называется синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) [2], может быть основным патофизиологическим изменением, лежащим в основе различных неспецифических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, а также механизмом патогенеза не только заболеваний пищеварительной системы, но и ряда других системных патологий [3]. Действительно, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что избыточный бактериальный рост в тонкой кишке наблюдается не только у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [4], функциональной диспепсией [5], воспалительными заболеваниями кишечника [4], хроническим панкреатитом [6] и циррозом печени [7], но и у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [8], сахарным диабетом [9], системным склерозом [10], болезнью Паркинсона [11] и т. д. Эти наблюдения позволяют предположить, что СИБР может быть важным патофизиологическим процессом, участвующим в развитии и прогрессировании этих заболеваний, однако потенциальные механизмы развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке при этих клинических состояниях остаются недостаточно изученными [12]. Признаки и симптомы СИБР очень неспецифичны. Типичные симптомы включают вздутие живота после приема пищи, чрезмерную отрыжку или метеоризм, а также неустойчивый стул. Симптомы, как правило, носят хронический характер, связаны с приемом пищи и проявляются минимально. В более тяжелых случаях могут наблюдаться потеря веса и стеаторея с проявлениями мальабсорбции и мальнутриции.

Аспират из тонкой кишки и его посев часто считаются золотым стандартом диагностики избыточного бактериального роста в тонком кишечнике. Стандартизированных методов асептического сбора образцов аспириата из тонкой кишки не существует, поскольку методы различаются в зависимости от расположения устройства для аспирации образцов и количества собираемой жидкости, а также от обработки образцов и последующего посева. Количественное измерение содержания водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе является относительно недорогим,

неинвазивным, простым и доступным тестом. Использование дыхательного теста для определения СИБР признано ключевой концепцией [13].

*Helicobacter pylori* (*Hp*) – инфекция, которая также является фактором риска развития различных заболеваний желудка, таких как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит и рак желудка [14]. Все больше исследований показывают, что инфекция *Hp*, помимо заболеваний желудка, может быть связана с патогенезом некоторых кишечных расстройств [15]. Например, инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, связана с риском развития колоректальных аденом [16] и колоректального рака [17], а также СРК [18], что указывает на тесную взаимосвязь между инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, и нарушением кишечного гомеостаза. Согласно предыдущим исследованиям, нарушение моторики желудка и/или кислотности, скорее всего, способствует росту бактерий в тонкой кишке и усилению в ней бактериальной колонизации. Поскольку *Helicobacter pylori* является грамотрицательной бактерией, гидролиз мочевины, осуществляемый ею, приводит к образованию аммиака и угольной кислоты, которые нейтрализуют желудочную кислоту и поддерживают размножение кишечных микроорганизмов. Кроме того, длительная инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, может привести к атрофии слизистой оболочки желудка и снижению ее кислотосекреции, что способствует росту кишечных бактерий [19]. Таким образом, можно предположить, что существует связь между инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, и СИБР в тонкой кишке.

L. Liao et al. провели метаанализ, чтобы определить, связан ли СИБР у взрослых с инфекцией *Hp*. Они объединили результаты 8 соответствующих критериям обсервационных исследований и обнаружили, что по сравнению со взрослыми без *Hp*-инфекции у лиц с *Hp*-инфекцией была более высокая распространенность СИБР. Авторы обнаружили, что связь между *Hp*-инфекцией и СИБР была сильнее у молодых пациентов, чем у пожилых. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что *Hp*-инфекция нарушает моторику желудка и снижает кислотность желудочного сока, способствуя колонизации и размножению кишечных бактерий [20].

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) также влияет на формирование СИБР, но достоверность связи и фактические данные противоречивы из-за различий в методах тестирования [21]. Многочисленные



исследования показали, что ИПП значительно изменяют кишечную флору пациентов. Эти изменения были тесно связаны с осложнениями пищеварения [22], включая функциональную диспепсию, СИБР и заболевания, ассоциированные с *C. difficile*. Механизмы воздействия ИПП на кишечную флору зависят от уровня желудочной кислотности (рН) и могут быть разделены на рН-зависимые и рН-независимые пути. Прямое изменение рН влияет на среду в пищеварительном тракте, поэтому бактерии с определенными требованиями к рН, такие как *Helicobacter pylori*, подвергаются прямому воздействию [23]. Существует несколько рН-независимых механизмов воздействия ИПП на кишечную микробиоту. Во-первых, гормональные изменения, вызванные приемом ИПП, такие как гипергастринемия и гиперпаратиреоз, влияют на осмоляльность кишечника, а также на метаболизм кальция и фосфора, что, в свою очередь, влияет на кишечную флору [24]. Во-вторых, ИПП влияют на функции пищеварения и вызывают изменения в составе и распределении содержимого пищеварительного тракта. Это может нарушать функции всасывания питательных веществ, тем самым изменяя количество или расположение бактериальной питательной среды и нарушая кишечную флору [25]. Наконец, ИПП влияют на физиологические функции некоторых микроорганизмов, напрямую связываясь с их внежелудочными  $H^+/K^+$ -АТФазами, тем самым регулируя их распределение и количество клеток [26]. К таким микроорганизмам относятся грибы, *Helicobacter pylori* и *Streptococcus pneumoniae* [27]. T. Su et al. продемонстрировали связь между использованием ИПП и формированием СИБР, а в качестве диагностических тестов на СИБР использовались посев аспиратов тонкой кишки и глюкозо-водородные дыхательные тесты [28]. Многочисленные исследования были сосредоточены на связи между ИПП и СИБР. Однако в большинстве клинических исследований и метаанализов не учитывались различные сопутствующие факторы, такие как доза, продолжительность и тип воздействия ИПП, а также критерии включения и исключения, которые во всех этих исследованиях были недостаточно строго определены [29]. Таким образом, взаимосвязь между ИПП и СИБР в конечном счете остается неясной. Новые методы секвенирования или анализа метаболитов кишечной флоры могут иметь большое значение для диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке [30].

Таким образом, при обзоре доступной литературы мы не обнаружили сравнительных характеристик сочетания СИБР с *Hp*-положительным и *Hp*-отрицательным (*Hp*+ и *Hp*-) гастритами, но риск возникновения СИБР у этих пациентов предположительно выше, чем у здоровых людей.

**Цель** исследования – сравнить уровень коморбидности и тяжесть течения СИБР в тонкой кишке у пациентов с хроническим гастритом различной этиологии – *Hp*+ и *Hp*-.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании мы изучили клинические данные 122 пациентов (24 мужчины и 98 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст – 51 год). Из них 62 имели *Hp*+ гастрит и 60 – *Hp*-, доказанные лабораторно,

эндоскопически и морфологически [31]. Также все пациенты проходили дыхательный водородный тест с лактулозой для выявления СИБР при помощи прибора Gastrolyzer. Избыточный бактериальный рост определялся при повышении концентрации выдыхаемого водорода до  $\geq 20$  частей на миллион по сравнению с исходным уровнем в течение 60–90 мин, что считается диагностическим признаком избыточного бактериального роста в тонкой кишке [32].

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 1 (StatSoft, Inc.). Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при  $p \leq 0,05$ . Для определения наличия значимой связи между двумя группами в сравнении вышеуказанного фрагмента исследования мы применили точный метод Фишера.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, 2004 г.), правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального законодательства Российской Федерации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты предъявляли диспепсические жалобы. В группе *Hp*+ количество жалоб было несколько выше, однако статистически значимых различий между жалобами в группах *Hp*+ и *Hp*- мы не выявили. При этом СИБР был диагностирован у половины пациентов (32 человека, 51,6%) в группе *Hp*+ и только у трети пациентов с гастритом *Hp*- (18 человек, 30%). При анализе между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия: одностороннее  $p$ -значение = 0,0122, двустороннее  $p$ -значение = 0,0175.

Результаты нашего исследования подтверждают, что *Hp*-инфекция связана с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке у пациентов с *Hp*+ гастритом. Полученные данные согласуются с гипотезой о том, что инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, нарушает моторику желудка и снижает кислотность желудочного сока, что способствует колонизации и размножению кишечных бактерий [21].

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, принимали ИПП – постоянно или по требованию, но не реже одного раза в неделю. Основываясь на анализе наших подгрупп, *Hp*-инфекция и СИБР были ассоциированы у пациентов, принимавших ИПП. Это представляется важным, поскольку использование ИПП связано с повышенным риском развития СИБР [30], вероятно, из-за повышения рН желудка на фоне кислотосупрессии, вызванной приемом ИПП. Наши результаты показали наличие связи

между *Нр*-инфекцией и СИБР в тонкой кишке у пациентов, длительно или регулярно принимающих ИПП.

Еще одним актуальным с клинической точки зрения вопросом является определение оптимального лечения для пациентов с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*, и СИБР в тонкой кишке [32]. Эрадикация инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, в нашем исследовании проводилась с помощью трехкомпонентной схемы лечения, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин, с добавлением висмута трикалия дицитрата и пробиотиков. Такая схема способствовала бактериальной деконтаминации при СИБР в тонкой кишке. В динамике после эрадикации *Нр* у пациентов группы *Нр*<sup>+</sup> признаки СИБР не выявлялись ( $p \leq 0,05$ ).

## Выводы

В целом полученные результаты нашего исследования продемонстрировали, что *Нр*-инфекция связана с более высокой распространенностью СИБР у пациентов с гастритом. Диагностику СИБР следует проводить у пациентов с гастритом *Нр*<sup>+</sup> и *Нр*- и симптомами кишечной диспепсии, регулярно принимающих ИПП. Эрадикация *Нр* у пациентов с гастритом в сочетании с СИБР способствует успешной деконтаминации тонкой кишки.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

## Список литературы / References

- Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(3):135–148. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.17>.
- Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):463–474. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.008>.
- Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth – Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022;163(3):593–607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.002>.
- Gandhi A, Shah A, Jones MP, Koloski N, Talley NJ, Morrison M, Holtmann G. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1933313. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1933313>.
- Gurusamy SR, Shah A, Talley NJ, Koloski N, Jones MP, Walker MM et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):935–942. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001197>.
- El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, Singh VP. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(9):e00072. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000072>.
- Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567–576. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9898-2>.
- Gudan A, Jamiot-Milc D, Hawrykowicz V, Skonieczna-Żydecka K, Stachowska E. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis – A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*. 2022;14(24):5261. <https://doi.org/10.3390/nu14245261>.
- Feng X, Li XQ. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2022;14(2):975–988. <https://doi.org/10.18632/aging.203854>.
- Feng X, Li XQ, Jiang Z. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3039–3051. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05549-8>.
- Li X, Feng X, Jiang Z, Jiang Z. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00420-w>.
- Patel SM, Young MC. The Identification and Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Functional Medicine Approach. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022;33(3):587–603. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.04.003>.
- Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–178. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>.
- 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>.
- Fujimori S. Progress in elucidating the relationship between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2021;27(47):8040–8046. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i47.8040>.
- Lu D, Wang M, Ke X, Wang Q, Wang J, Li D et al. Association Between *H. pylori* Infection and Colorectal Polyps: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Med*. 2022;8:706036. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.706036>.
- Zuo Y, Jing Z, Bie M, Xu C, Hao X, Wang B. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(37):e21832. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021832>.
- Wang C, Yin Y, Wang L, Guo X, Liu L, Qi X. Association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2023;99(1169):166–175. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141127>.
- Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1909459. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1909459>.
- Liao L, Su BB, Xu SP. *Helicobacter pylori* infection and small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):386. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03063-w>.
- Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483–490. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.011>.
- Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):697–710. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.117>.
- Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):43–58. <https://doi.org/10.1111/nyas.14428>.
- Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1115–1127. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.023>.
- Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1834–1836. <https://doi.org/10.1056/NEJMc066308>.
- Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GK 3rd, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):84–89. <https://doi.org/10.2174/138920009787048392>.
- Hoskins J, Alborn WE Jr, Arnold J, Blaszcak LC, Burgett S, DeHoff BS et al. Genome of the bacterium *Streptococcus pneumoniae* strain R6. *J Bacteriol*. 2001;183(19):5709–5717. <https://doi.org/10.1128/JB.183.19.5709-5717.2001>.
- Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27–36. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1371-9>.
- Durán-Rosas C, Priego-Parra BA, Morel-Cerda E, Mercado-Jauregui LA, Aquino-Ruiz CA, Triana-Romero A et al. Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Symptoms After 7 Days of Proton Pump Inhibitor Use: A Study on Healthy Volunteers. *Dig Dis Sci*. 2024;69(1):209–215. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08162-2>.
- Tian L, Huang C, Fu W, Gao L, Mi N, Bai M et al. Proton pump inhibitors may enhance the risk of digestive diseases by regulating intestinal microbiota. *Front Pharmacol*. 2023;14:1217306. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1217306>.
- Плотникова ЕЮ, Куцаева АО, Сухих АС, Баранова ЕН, Синьков МА, Никонорова МА. Хронический морфологически верифицированный гастрит, варианты течения. *Фарматека*. 2025;32(4):32–41. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.4.32-41>.
- Плотникова ЕЮ, Куцаева АО, Сухих АС, Баранова ЕН, Синьков МА, Никонорова МА. Chronic morphologically verified gastritis, variants of course. *Pharmateca*. 2025;32(4):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.4.32-41>.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–784. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Е.Ю. Плотникова, М.А. Никонорова

Концепция и дизайн исследования – Е.Ю. Плотникова, М.А. Никонорова, А.О. Куцаева

Написание текста – Е.Ю. Плотникова, М.А. Никонорова, А.О. Куцаева

Сбор и обработка материала – Е.Ю. Плотникова, А.О. Куцаева

Обзор литературы – Е.Ю. Плотникова, М.А. Никонорова

Анализ материала – Е.Ю. Плотникова, А.О. Куцаева

Статистическая обработка – А.О. Куцаева

Редактирование – Е.Ю. Плотникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Ю. Плотникова

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova, Marina A. Nikonorova

Study concept and design – Ekaterina Yu. Plotnikova, Marina A. Nikonorova, Alena O. Kutsaeva

Text development – Ekaterina Yu. Plotnikova, Marina A. Nikonorova, Alena O. Kutsaeva

Collection and processing of material – Ekaterina Yu. Plotnikova, Alena O. Kutsaeva

Literature review – Ekaterina Yu. Plotnikova, Marina A. Nikonorova

Material analysis – Ekaterina Yu. Plotnikova, Alena O. Kutsaeva

Statistical processing – Alena O. Kutsaeva

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, профессор кафедры последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

**Куцаева Алена Олеговна**, врач-гастроэнтеролог, Клинический консультативно-диагностический центр имени И.А. Колпинского; 650066, Россия, Кемерово, Октябрьский проспект, д. 53/1; dr.kytsaeva@vk.com

**Никонорова Марина Анатольевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; ma.nikulina@mail.ru

**Information about the authors:**

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Postgraduate Training and Nursing, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650056, Russia; eka-pl@rambler.ru

**Alena O. Kutsaeva**, Gastroenterologist, Clinical Consulting and Diagnostic Center named after I.A. Kolpinsky; 53/1, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, 650066, Russia; dr.kytsaeva@vk.com

**Marina A. Nikonorova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases with a Course of Continuing Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; ma.nikulina@mail.ru

# Современные аспекты скрининга рака желудка

**В.В. Цуканов**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

**А.М. Карапетян**<sup>2</sup>, aramais2009@yandex.ru

**Р.А. Зуков**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>, zukov\_rus@mail.ru

**Ю.Л. Тонких**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

**А.В. Васютин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander\_vasyutin@mail.ru

<sup>1</sup> Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

## Резюме

Рак желудка (РЖ) – значимая социальная проблема, особенно актуальная в регионах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки. В России, где заболеваемость и смертность превышают средние общемировые показатели, до сих пор не существует национальных программ по скринингу, ранней диагностике и профилактике РЖ. Цель обзора – проанализировать современные литературные данные о заболеваемости, смертности и методах скрининга РЖ в различных странах мира и в России. Средний стандартизированный по возрасту показатель (ASR) заболеваемости РЖ в мире составляет 9,2 на 100 000 населения, ASR смертности – 6,1 на 100 000, а пятилетняя выживаемость за 2000–2014 гг. варьирует от 20 до 40%. В России заболеваемость и смертность от РЖ равны 13,7 на 100 000 и 9,2 на 100 000 населения соответственно. Неблагополучные эпидемиологические показатели РЖ отмечаются в Республике Тыва: ASR заболеваемости в этом регионе составляет 24,56 на 100 000 населения, а ASR смертности – 18,75 на 100 000 населения. Программы популяционного скрининга РЖ, осуществляемые всего в двух странах мира (Южной Кореи и Японии), существенно повысили пятилетнюю выживаемость при РЖ в этих странах – до 68,9 и 60,3% соответственно, тогда как в США и России этот показатель составляет 33,1 и 21% соответственно. Ведущим методом популяционного и оппортунистического скрининга РЖ в мире и России является эндоскопия у лиц в возрасте старше 50 лет. Для оппортунистического и популяционного скрининга рекомендуется проведение эзофагогастроскопии у лиц старше 50 лет 1 раз в 3 года, а также использование серологических тестов с определением уровня пепсиногенов I и II и IgG к *Helicobacter pylori*. Высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ в России и низкий уровень пятилетней выживаемости определяют актуальность разработки и внедрения национальной стратегии популяционного скрининга РЖ.

**Ключевые слова:** заболеваемость, факторы риска, эндоскопия, серологические тесты, профилактика

**Благодарности.** Обзор выполнен в рамках государственного задания ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ МПС по теме «Иммуно-биохимические, морфологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза предраковых и онкологических заболеваний пищеварительной системы в онтогенезе», № FWES-2024-0035.

**Для цитирования:** Цуканов ВВ, Карапетян АМ, Зуков РА, Тонких ЮЛ, Васютин АВ. Современные аспекты скрининга рака желудка. *Медицинский совет*. 2025;19(15):90–94. <https://doi.org/10.21518/ms2025-387>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Modern aspects of gastric cancer screening

**Vladislav V. Tsukanov**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

**Aramais M. Karapetyan**<sup>2</sup>, aramais2009@yandex.ru

**Ruslan A. Zukov**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>, zukov\_rus@mail.ru

**Julia L. Tonkikh**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

**Alexander V. Vasyutin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander\_vasyutin@mail.ru

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Gastric cancer (GC) is a major social issue that is particularly acute in East Asia, Eastern Europe, and South America. Russia, where morbidity and mortality rates are higher than the global averages, still has no national GC screening, early detection and prevention programs. The aim of this review is to analyze current literature data on the incidence, mortality, and screen-



ing methods of gastric cancer (GC) in different countries of the world and in Russia. The average age-standardized rate (ASR) of GC incidence worldwide is 9.2 per 100,000 population, ASR of mortality is 6.1 per 100,000, and five-year survival for 2000–2014 varies from 20% to 40%. In Russia, the incidence and mortality rates of GC are 13.7 per 100,000 and 9.2 per 100,000, respectively. Unfavorable epidemiological indicators of GC are observed in Republic of Tyva: the ASR of incidence in this region is 24.56 per 100,000 population, and the ASR of mortality is 18.75 per 100,000 population. Population screening programs for GC, implemented in only two countries in the world (South Korea and Japan), have significantly increased the five-year survival rate for GC in these countries to 68.9% and 60.3%, respectively, while in the USA and Russia this figure is 33.1% and 21%, respectively. The leading method of population and opportunistic screening of GC in the world and in Russia is endoscopy in individuals over 50 years of age. For opportunistic and population screening, it is recommended to use esophagogastroscope in individuals over 50 years of age once every 3 years and serological tests to determine the level of pepsinogens I and II, and IgG to *Helicobacter pylori*. High rates of morbidity and mortality from GC in Russia, low five-year survival rate determine the relevance of the development and implementation of a national strategy for population screening of GC.

**Keywords:** incidence, risk factors, endoscopy, serological tests, prevention

**Acknowledgments.** The review was carried out within the framework of the state assignment of the FRC KSC SB RAS, SRI MPN on the theme “Immuno-biochemical, morphological and molecular-genetic aspects of the pathogenesis of precancerous and oncological diseases of the digestive system in ontogenesis”, No. FWES-2024-0035.

**For citation:** Tsukanov VV, Karapetyan AM, Zukov RA, Tonkikh JuL, Vasyutin AV. Modern aspects of gastric cancer screening. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-387>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является значимой социальной проблемой, которая особенно актуальна в регионах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки [1]. Во всем мире ведется поиск наиболее эффективных способов снижения смертности от РЖ, среди которых большое внимание уделяется первичной профилактике (эрадикация *Helicobacter pylori*) и вторичной профилактике патологии (эндоскопический скрининг и наблюдение за предраковыми состояниями слизистой оболочки желудка, такими как желудочно-кишечная метаплазия). Результаты программ популяционного скрининга в Японии [2] и Южной Кореи [3] подтверждают позитивное влияние этих стратегий на заболеваемость и смертность от РЖ [4, 5]. Следует отметить, что в России, где заболеваемость и смертность превышают средние общемировые показатели, до сих пор не существует национальных программ по скринингу, ранней диагностике и профилактике РЖ.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЖЕЛУДКА

РЖ занимает пятое место среди десяти наиболее часто диагностируемых видов рака, составляя 4,9% в структуре онкозаболеваемости и 6,8% в структуре причин смерти от рака во всем мире [6]. В 2022 г., согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), итоговый стандартизированный по возрасту показатель (age-standardized rate, ASR) заболеваемости РЖ в мире составил 9,2 на 100 000 населения, при этом ASR смертности от РЖ достигал 6,1 на 100 000 населения. Заболеваемость РЖ характеризуется большой географической изменчивостью. Наиболее неблагоприятной в отношении РЖ является Восточная Азия, где показатель заболеваемости ASR в 2022 г. достиг 22,4 на 100 000 населения,

а смертности от РЖ – 14,6 на 100 000 [7]. Самый низкий уровень смертности от РЖ в 2022 г. отмечен в Северной Америке – 1,7 на 100 000 населения. В Российской Федерации заболеваемость и смертность от РЖ примерно на 30% превышают общемировые средние показатели: ASR заболеваемости РЖ в 2022 г. составил 13,7 на 100 000, ASR смертности – 9,2 на 100 000 населения. [6]. Неблагополучной по РЖ зоной в РФ является Республика Тыва, где ASR заболеваемости достигает 24,56 на 100 000 населения (44,95 на 100 000 – у мужчин и 12,94 на 100 000 – у женщин), а ASR смертности – 18,75 на 100 000 населения (34,54 на 100 000 – у мужчин и 10,03 на 100 000 – у женщин) [8].

Согласно данным Программы глобального наблюдения за тенденциями в показателях выживаемости при раке (CONCORD-3), охватывающей более 70 стран и 75% всех случаев рака в мире, пятилетняя выживаемость пациентов с РЖ в 2000–2014 гг. колебалась от 20 до 40%, однако в двух странах – Южной Кореи и Японии – она была существенно выше и составляла 68,9 и 60,3% соответственно. В США этот показатель составил 33,1%, а в России – 21% [9].

## СКРИНИНГ РАКА ЖЕЛУДКА В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ

В крупном обзоре программ скрининга рака показано, что стратегии скрининга рака могут существенно отличаться в разных регионах, что зависит от нескольких факторов. Стратегии скрининга в основном отражают заболеваемость и экономические возможности страны, но также зависят от степени инвазивности, доступности и эффективности выбранного основного и/или альтернативного скринингового теста. Могут иметь место различия во времени начала и окончания скрининга. Во многих программах используется оппортунистический подход к скринингу [5]. При этом скрининг РЖ на популяционном

уровне осуществляется только в двух странах – Южной Корее и Японии, где в качестве скринингового теста применяется преимущественно гастроинтестинальная эндоскопия [5]. В Японии скрининг РЖ предлагается с 50 лет, в Южной Корее – с 40 лет. В обеих странах нет возрастного порога для завершения скрининга, а интервал между скринингами составляет два года [2, 3, 10–12]. Для оппортунистического скрининга атрофического гастрита и РЖ в Японии рекомендовано определение комбинации пепсиногенов и *H. pylori* [10].

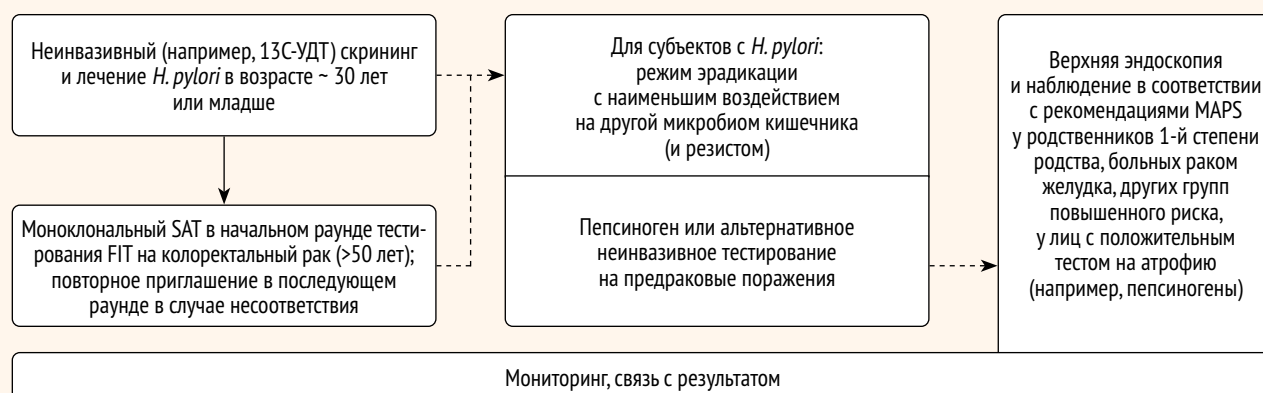
Регионы с низкими показателями распространенности РЖ до недавнего времени сосредоточивали свое внимание в основном на оппортунистическом скрининге, оценивая популяционный как экономически неэффективный. Это отражено в британском гайдлайне по ведению больных с риском РЖ за 2019 г. [13], в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society For Medical Oncology, ESMO) за 2022 г. [14], а также в США, где с 2018 г. предлагался эндоскопический скрининг РЖ с шагом в 3 года для лиц старше 50 лет, но только для пациентов, имеющих этнические/расовые [15] или другие факторы риска развития заболевания [16]. Однако в последние годы в европейских и западных странах отмечается рост ежегодных случаев РЖ. По оценкам Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN, 2022) IARC, число новых случаев РЖ в Европе увеличится со 136 000 в 2022 г. до 174 000 в 2050 г. (+21,8%), а число смертей, связанных с РЖ, – с 95 400 до 128 000 (+25,5%) соответственно [17]. В этой связи Совет Европейского союза недавно рекомендовал внедрить скрининг РЖ для стран и регионов с высоким уровнем заболеваемости и смертности от РЖ. В конце 2024 г. опубликована статья M. Leja, в которой представлен обзор последних решений Совета Евросоюза, описаны проблемные моменты, предложен алгоритм формирования программ организованного скрининга РЖ в Европе [4]. Поскольку Евросоюзом рекомендован только организованный популяционный скрининг рака, программы по скринингу РЖ должны будут соответствовать основным критериям организованного скрининга, сформулированным на международном консенсусе в 2022 г. [18].

В связи с этим ключевыми вопросами, которые предстоит решить для реализации эффективного скрининга РЖ в Европе, названы определение возрастного диапазона целевой группы, выбор неинвазивных тестов для определения *H. pylori* и оптимальных схем эрадикации, уточнение возможной резистентности *H. pylori*, а также разработка стратегии наблюдения. Ожидается получение недостающих сведений от текущих проектов (GISTAR, EUROHELICAN, TOGAS и EUCanScreen). Обсуждается возможность объединения скрининга РЖ со скринингом колоректального рака. Стратегия скрининга и лечения *H. pylori* названа перспективной для Европы, хотя ограничивающим фактором является то, что ее внедрение приведет к увеличению использования антибиотиков и повлияет на микробиом кишечника [4]. Предложен возможный алгоритм скрининга РЖ в Европе на основании имеющихся на сегодняшний момент данных (рисунок) [4].

В начале 2025 г. в журнале Gastroenterology опубликован экспертный обзор обновленных клинических рекомендаций AGA по скринингу и наблюдению за лицами с повышенным риском РЖ в Соединенных Штатах [19]. Представлены 15 практических рекомендаций для первичной и вторичной профилактики РЖ в контексте текущей клинической практики и имеющихся доказательств в США. Основным методом скрининга РЖ названа эндоскопия. В США скрининг РЖ должен проводиться в «группах высокого риска», к которым предложено относить иммигрантов первого поколения из регионов с высокой заболеваемостью РЖ и, возможно, других представителей «не белых» расовых и этнических групп с отягощенным семейным анамнезом по РЖ у родственников первой степени родства, а также людей с выявленными наследственными желудочно-кишечными полипозами или наследственными раковыми синдромами. Важной дополнительной стратегией первичной и вторичной профилактики РЖ обозначен оппортунистический скрининг инфекции *H. pylori* и ее эрадикация у лиц из групп высокого риска. У пациентов с выявленным положительным результатом теста на *H. pylori* рекомендуется проведение скрининга этой инфекции у всех взрослых членов семьи (предложено также рассматривать возможность проведения

● **Рисунок.** Предлагаемый алгоритм скрининга рака желудка в Европе [4]

● **Figure.** Potential GC screening algorithm proposed in Europe [4]



13С-УДТ – дыхательный тест с мочевиной; SAT – тест на антиген в кале; FIT – иммунохимическое исследование кала; MAPS – лечение предраковых состояний и поражений эпителия желудка.

так называемого семейного тестирования) [19]. С целью более эффективного выявления предраковых заболеваний желудка и раннего РЖ при подозрении на атрофию в слизистой оболочке желудка с наличием или отсутствием кишечной метаплазии рекомендовано проводить биопсию желудка в соответствии с систематическим протоколом (например, обновленной Сиднейской системой, с забором не менее 5 биоптатов из антрального отдела, угла и тела желудка, а также из подозрительных областей) для гистологического подтверждения и определения стадии процесса. Для качественного обнаружения кишечной метаплазии, дисплазии и ранней желудочной неоплазии предлагается улучшить обучение эндоскопистов, а также рассматривается возможность использования искусственного интеллекта в этой области в будущем [19].

В Российском консенсусе по профилактике, диагностике и лечению РЖ, опубликованном в 2023 г., скомпилированы положения в области скрининга РЖ. Можно выделить следующие ключевые для терапевтов и гастроэнтерологов положения Российского консенсуса: для оппортунистического и популяционного скрининга РЖ в РФ рекомендуется проведение эзофагогастроскопии у лиц старше 50 лет 1 раз в 3 года, а в качестве оппортунистического скрининга РЖ предложены серологические комбинированные тесты с одновременным определением уровня пепсиногенов I и II и IgG к *H. pylori* [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2022 г. итоговый ASR заболеваемости РЖ в мире составил 9,2 на 100 000 населения, ASR смертности – 6,1 на 100 000, а в России – 13,7 на 100 000 и 9,2 на

100 000 населения соответственно. В некоторых регионах РФ (Республика Тыва) ASR заболеваемости достигает 24,56 на 100 000, а ASR смертности – 18,75 на 100 000 населения. Пятилетняя выживаемость пациентов с РЖ в мире в 2000–2014 г. составляла в среднем 20–40%, варьируя от 68,9% в Южной Корее и 60,3% в Японии до 33,1% в США и 21% в России.

Только в двух странах мира – Японии и Южной Корее – осуществляется популяционный скрининг, который привел к отчетливому снижению смертности от РЖ. В настоящее время в Евросоюзе на стадии одобрения находится решение о внедрении популяционного скрининга РЖ. Ведущим методом популяционного и оппортунистического скрининга РЖ в различных странах мира является эндоскопическое исследование, которое проводится у лиц старше 40–50 лет. В Японии и Южной Корее определение пепсиногенов и *H. pylori* рекомендуется для оппортунистического скрининга. Для Евросоюза сейчас предлагается методика ступенчатого применения регистрации серологических маркеров предраковых заболеваний и эндоскопии для популяционного скрининга РЖ. Для оппортунистического и популяционного скрининга РЖ в РФ рекомендуется проведение эзофагогастроскопии у лиц старше 50 лет 1 раз в 3 года, а в качестве оппортунистического скрининга РЖ предложены серологические комбинированные тесты с одновременным определением уровня пепсиногенов I и II и IgG к *H. pylori*. С учетом высокой заболеваемости и смертности от РЖ Россия также нуждается в разработке и внедрении национальных программ популяционного скрининга РЖ.

Поступила / Received 03.07.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2025  
Принята в печать / Accepted 02.09.2025



## Список литературы / References

- Mamun TI, Younus S, Rahman MH. Gastric cancer-Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;41:100845. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2024.100845>.
- Hamashima C, Takahashi H. Cancer screening programs in Japan: Progress and challenges. *J Med Screen*. 2024;31(4):207–210. <https://doi.org/10.1177/09691413241240564>.
- Kim IH, Kang SJ, Choi W, Seo AN, Eom BW, Kang B et al. Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2024: An Evidence-based, Multidisciplinary Approach (Update of 2022 Guideline). *J Gastric Cancer*. 2025;25(1):5–114. <https://doi.org/10.5230/jgc.2025.25.e11>.
- Leja M. Where are we with gastric cancer screening in Europe in 2024? *Gut*. 2024;73(12):2074–2082. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332705>.
- Wee HL, Canfell K, Chiu HM, Choi KS, Cox B, Bhoo-Pathy N et al. Cancer screening programs in South-east Asia and Western Pacific. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-10327-8>.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103841. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/zis-2022-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=mciezvggd71561137](https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2022-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=mciezvggd71561137).
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
- Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(7):673–683. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy077>.
- Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2022;125(7):1104–1109. <https://doi.org/10.1002/jso.26844>.
- Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>.
- Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545–1575. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318126>.
- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
- Saumoy M, Schneider Y, Shen N, Kahaleh M, Sharaiha RZ, Shah SC. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology*. 2018;155(3):648–660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.026>.
- Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):18–28. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.028>.
- Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025;156(7):1336–1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>.

18. Zhang L, Carvalho AL, Mosquera I, Wen T, Lucas E, Sauvaget C et al. An international consensus on the essential and desirable criteria for an 'organized' cancer screening programme. *BMC Med.* 2022;20(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02291-7>.
19. Shah SC, Wang AY, Wallace MB, Hwang JH. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance in Individuals at Increased Risk for Gastric Cancer in the United States: Expert Review. *Gastroenterology.* 2025;168(2):405–416.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.11.001>.
20. Хатьков ИЕ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Амалина ИД, Андреев ДН, Артамонова ЕВ и др. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(2):56–68. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-4>.  
Khatkov IE, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Amelina ID, Andreev DN, Artamonova EV et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant Tumors.* 2023;13(2):56–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-4>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов  
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов, Р.А. Зуков, А.М. Карапетян  
 Написание текста – Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, А.М. Карапетян  
 Обзор литературы – А.М. Карапетян, Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов  
 Редактирование – В.В. Цуканов, Р.А. Зуков  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov  
 Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Ruslan A. Zukov, Aramais M. Karapetyan  
 Text development – Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin, Aramais M. Karapetyan  
 Literature review – Aramais M. Karapetyan, Julia L. Tonkikh, Vladislav V. Tsukanov  
 Editing – Vladislav V. Tsukanov, Ruslan A. Zukov  
 Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

### Информация об авторах:

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

**Карапетян Арамаис Мясникович**, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 имени Н.А. Рыкованова, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; [aramais2009@yandex.ru](mailto:aramais2009@yandex.ru)

**Зуков Руслан Александрович**, д.м.н., профессор, главный врач, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; [zukov\\_rus@mail.ru](mailto:zukov_rus@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, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.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, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; [alexander\\_vasyutin@mail.ru](mailto:alexander_vasyutin@mail.ru)

### Information about the authors:

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

**Aramais M. Karapetyan**, Oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 named after N.A. Rykovanov, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1<sup>st</sup> Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; [aramais2009@yandex.ru](mailto:aramais2009@yandex.ru)

**Ruslan A. Zukov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1<sup>st</sup> Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenevsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [zukov\\_rus@mail.ru](mailto:zukov_rus@mail.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Alexander V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [alexander\\_vasyutin@mail.ru](mailto:alexander_vasyutin@mail.ru)



# Современные аспекты ведения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

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

**А.В. Васютин**, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, [alexander\\_vasyutin@mail.ru](mailto:alexander_vasyutin@mail.ru)

**Ю.Л. Тонких**, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

## Резюме

В 2023 г. была разработана новая номенклатура и патофизиология, предложены определение и критерии диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Критериями диагностики МАЗБП было рекомендовано считать наличие стеатоза печени и как минимум 1 из 5 кардиометаболических факторов: 1) индекс Кетле >25; окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин; 2) содержание глюкозы натощак >5,6 ммоль/л; 3) артериальное давление >130/85 мм рт. ст.; 4) содержание триглицеридов в крови >1,7 ммоль/л; 5) содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови <1 ммоль/л. Базовое лечение лиц с МАЗБП включает модификацию диеты, повышение физической активности и снижение веса. В медикаментозной терапии нуждаются преимущественно пациенты с высокой вероятностью прогрессирования заболевания (наличие коморбидных состояний, диагностика стеатогепатита и выраженный фиброз печени). Первым препаратом, который одобрило FDA для лечения метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ), был агонист THR-β – ресметиром. Вышеуказанные нововведения обусловили стремление к пересмотру назначения пиоглитазона, метформина, витамина Е и препаратов с цитопротективной активностью для лечения МАСГ в новых международных рекомендациях. Вместе с тем российские рекомендации 2024 г. по ведению пациентов с МАЗБП оставляют возможность для применения большой группы лекарственных препаратов для терапии различных фенотипов МАЗБП. В данном обзоре мы обращаем внимание на препараты полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), одним из представителей которых является Эссенциале форте Н, имеющий широкую доказательную базу. Возможности применения ПНЖК для терапии МАЗБП обсуждаются в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени 2024 г. и новом международном консенсусе по МАЗБП 2025 г.

**Ключевые слова:** МАЗБП, стеатоз, метаболический синдром, коморбидность, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Современные аспекты ведения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2025;19(15):96–101. <https://doi.org/10.21518/ms2025-342>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern aspects of management of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

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

**Alexander V. Vasyutin**, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, [alexander\\_vasyutin@mail.ru](mailto:alexander_vasyutin@mail.ru)

**Julia L. Tonkikh**, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

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

## Abstract

In 2023, a new nomenclature and pathophysiology were developed, a definition and diagnostic criteria for MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) were proposed. The diagnostic criteria for MASLD were recommended to be the presence of liver steatosis and at least one of five cardiometabolic factors: 1) Quetelet index >25; waist circumference >94 cm for men and >80 cm for women; 2) fasting glucose content >5.6 mmol/L; 3) blood pressure >130/85 mm Hg; 4) blood triglyceride levels >1.7 mmol/L; 5) blood high-density lipoprotein cholesterol < 1 mmol/L. Basic treatment of patients with MASLD includes diet modification, increased physical activity and weight loss. Drug therapy is mainly required for patients with a high probability of disease progression (the presence of comorbid conditions, diagnosis of steatohepatitis and severe liver fibrosis). The first drug approved by the FDA for the treatment of metabolically associated steatohepatitis (MASH) was the THR-β agonist resmetimor. The above innovations have led to a desire to revise the prescription of pioglitazone, metformin, vitamin E and drugs with cytoprotective activity for the treatment of MASH in new international guidelines. At the same time, the 2024 Russian guidelines

for the management of patients with MASLD leave room for the use of a large group of drugs for the treatment of various phenotypes of MASLD. In this review, we draw attention to polyunsaturated fatty acid (PUFA) drugs, one of which is Essentiale forte N, which have a broad evidence base. The potential use of PUFAs in the treatment of MASH is discussed in the 2024 European Association for the Study of the Liver guidelines and the new 2025 international consensus on MASH.

**Keywords:** MASLD, NAFLD, steatosis, metabolic syndrome, comorbidity, diagnosis, treatment

**For citation:** Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Modern aspects of management of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-342>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения и одной из ведущих причин смертности во всем мире [1, 2]. Распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) возрастает во всем мире. В настоящее время глобальный уровень этой патологии достигает 38%. Прежде всего это связывают с увеличением распространенности основных факторов риска МАЗБП – ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа [3]. Обращает внимание ассоциация МАЗБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5] и раком различной локализации [6, 7]. Стремительно увеличивается доля МАЗБП в структуре причин гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8, 9]. Совершенствуются подходы к диагностике [10] и пониманию патогенеза МАЗБП [11, 12]. Проблема заболеваний печени весьма актуальна и для России. Исследование DIREG 2, включавшее 50 145 пациентов в 16 городах нашей страны, продемонстрировало распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – 37,3% [13].

В 2023 г. состоялся международный консенсус, в котором в результате работы 236 делегатов из 56 стран была разработана новая номенклатура и предложены определение и критерии диагностики MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; в России применяется термин МАЗБП). Критериями диагностики МАЗБП было рекомендовано считать наличие стеатоза печени и как минимум 1 из 5 кардиометаболических факторов:

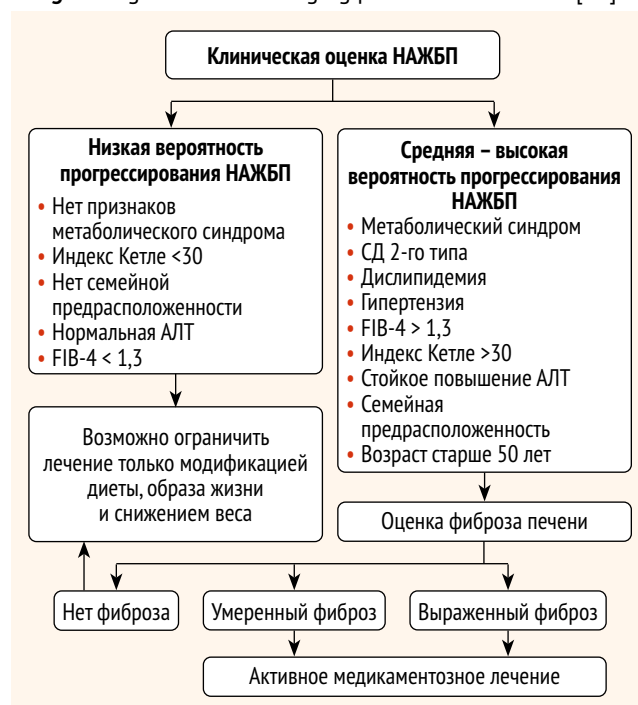
- 1) индекс Кетле  $>25$ ; окружность талии  $>94$  см для мужчин и  $>80$  см для женщин;
- 2) содержание глюкозы натощак  $>5,6$  ммоль/л;
- 3) артериальное давление  $>130/85$  мм рт. ст.;
- 4) содержание триглицеридов в крови  $>1,7$  ммоль/л;
- 5) содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови  $<1$  ммоль/л [14].

В 2024 г. в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) были уточнены кардиометаболические факторы, применяемые для диагностики МАЗБП, и указаны критерии дифференциальной диагностики МАЗБП, МАЗБП в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП) и алкогольной болезни печени (АБП) [15]. Опубликованные в конце 2024 г. российские рекомендации по МАЗБП (на момент публикации НАЖБП) полностью поддержали вышеперечисленные нововведения и были утверждены Министерством здравоохранения РФ [16].

С нашей точки зрения, алгоритм ведения пациентов с МАЗБП адекватно изложен в публикации T.G. Cotter, M. Rinella в журнале *Gastroenterology* в 2020 г. [17]. Авторы предлагают при помощи определения наличия коморбидных заболеваний и факторов риска, диагностики выраженности фиброза, биохимических параметров стратифицировать пациентов на лиц с низкой вероятностью прогрессирования МАЗБП (показана преимущественно немедикаментозная терапия) и пациентов с высокой вероятностью прогрессирования патологии (рисунк) [17]. По нашему мнению, следует обратить внимание на диагностические аспекты рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) от 2023 г., в которых предлагается ограничить применение УЗИ печени для определения стеатоза печени. По мнению экспертов AASLD, стеатоз печени целесообразно исследовать методами эластографии (CAP) и магнитно-резонансной томографии (MPT). Снижение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уменьшение жира в печени, регистрируемое при MPT, разрешается использовать в качестве суррогатных маркеров гистологического улучшения у пациентов с МАЗБП [18].

● **Рисунок.** Алгоритм ведения пациентов с НАЖБП [17]

● **Figure.** Algorithm for managing patients with NAFLD [17]



Наиболее частыми коморбидными состояниями у лиц с МАЖБП, влияющими на клиническое течение патологии печени, которые обязаны диагностировать клиницисты, являются СД 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, заболевания почек, апноэ во сне, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания, печеночная и внепеченочная онкологическая патология. Скрининг ГЦК необходимо выполнять у пациентов с МАЖБП, ассоциированной с циррозом печени [15, 19]. В готовящемся к публикации в *Gastroenterology* новом глобальном консенсусе по МАЖБП говорится, что скрининг ГЦК у пациентов с МАЖБП может осуществляться и без имеющегося цирроза печени на основании индивидуализированного подхода к пациентам, который включает определение коморбидных состояний, таких как СД 2-го типа, ожирение, семейный анамнез онкологических заболеваний, возраст, употребление алкоголя, статус курения табака и уровень маркеров фиброза [19].

С точки зрения EASL, основной целью в лечении МАЖБП является контроль и улучшение показателей фиброза печени. Важное положение европейского консенсуса заключается в том, что резолуция стеатогепатита ассоциирована с регрессом фиброза печени [15]. В российских рекомендациях 2022 г. к ведущим целям лечения МАЖБП относят профилактику прогрессирования заболевания печени и снижение кардиометаболического риска [20]. С нашей точки зрения, вышеперечисленные цели дополняют друг друга. Современные международные рекомендации акцентируют внимание для определения выраженности фиброза печени на вычислении индекса FIB-4 и диагностике при помощи эластометрии печени.

Базовое лечение пациентов с МАЖБП включает модификацию диеты, повышение физической активности и снижение веса [15]. Новый международный консенсус разделяет рекомендации по модификации образа жизни у пациентов с МАЖБП и избыточной массой тела / ожирением и у лиц с МАЖБП и нормальной массой тела. Диета пациентов с избыточной массой тела и ожирением должна базироваться на принципах средиземноморской диеты и включать увеличенное количество фруктов, овощей, чечевицы, орехов, оливкового масла. Рекомендуется ограничить употребление переработанного мяса (согласно определению ВОЗ, переработанное мясо – это мясо, трансформированное путем засаливания, консервирования, ферментирования, копчения для улучшения вкуса и увеличения сроков хранения; к переработанному мясу относят бекон, колбасы, сосиски, сардельки, мясные консервы), сахаросодержащих продуктов, отказаться от курения табака и употребления алкоголя. В настоящее время считается доказанным, что снижение веса больше 5% уменьшает количество жира в печени, снижение веса на 7–10% улучшает показатели воспаления в печени, снижение веса больше 10% уменьшает фиброз печени. Бариатрическая хирургия может быть показана пациентам с ожирением II–III степени. Для пациентов с нормальной массой тела рекомендуется снижение веса на 3–5% для уменьшения количества жира в печени. Увеличение физической активности для лиц с МАЖБП включает

физические упражнения средней интенсивности продолжительностью 150–300 мин в нед. и снижение времени с малой подвижностью человека [19]. Европейские рекомендации полагают, что для снижения веса у пациентов с МАЖБП можно использовать инкретины (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1RA) [15].

Следует подчеркнуть, что в медикаментозной терапии нуждаются преимущественно пациенты с высокой вероятностью прогрессирования заболевания (наличие коморбидных состояний, диагностика стеатогепатита и выраженный фиброз печени) [17]. Существенный революционный эффект на понимание терапии МАЖБП оказало одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) агониста THR-β (ресметиром) для целевой терапии МАСГ с фиброзом печени F2–F3 по METAVIR без цирроза печени [21] и популярность агонистов GLP-1RA для лечения ожирения и СД у пациентов с МАЖБП [15, 19]. По всей видимости, это обусловило тенденцию к пересмотру представлений о показаниях к назначению лекарственной терапии МАСГ: пиоглитазон, а также ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2) – показаны для лечения СД 2-го типа с или без МАСГ, но не как целевая терапия МАСГ; метформин рекомендован только для лечения СД 2-го типа чаще всего без сочетания с МАЖБП; витамин Е не рекомендован для целевой терапии МАСГ кроме лиц без СД 2-го типа или цирроза; урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не рекомендуются для лечения пациентов с МАСГ [19].

Необходимо подчеркнуть, что мы живем на территории России, и в этой связи для нас обязательными являются рекомендации Российского общества по изучению печени (РОПИП), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и других российских медицинских ассоциаций, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. В российских рекомендациях 2022 г. и 2024 г. для терапии МАЖБП рекомендуются УДХК, витамин Е, адеметионин, бицикллол, орнитин, инкретомиметики (для лечения СД 2-го типа и ожирения у лиц с МАЖБП), пиоглитазон, ингибиторы SGLT-2, статины (для лечения дислипидемии у пациентов с МАЖБП), эссенциальные фосфолипиды (для лечения МАЖБП с дислипидемией, ожирением, СД 2-го типа) [16, 20].

В данной статье мы решили обратить внимание на препараты ПНЖК, применяемые для лечения МАЖБП [22]. В официальном положении гайдлайна EASL, опубликованном в *Journal of Hepatology* в 2016 г., указывается, что препараты ПНЖК снижают содержание липидов в крови и печени и могут использоваться для лечения МАЖБП [23]. В гайдлайне AASLD 2018 г. постулируется, что препараты ПНЖК могут применяться для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с МАЖБП [24]. В азиатско-тихоокеанских рекомендациях, опубликованных в 2018 г., утверждается, что препараты ПНЖК уменьшают содержание жира в печени и улучшают концентрацию липидов в крови у пациентов с МАЖБП [25].

Препарат Эссенциале форте Н, являющийся препаратом ПНЖК, имеет огромную доказательную базу для

лечения хронических заболеваний печени различной этиологии [26]. Е.И. Сас и др. выполнили 7-летнее исследование эффективности эссенциальных фосфолипидов у пациентов с НАСГ и диабетом 2-го типа: 215 человек получали терапию диетой и метформином (1000 мг в сут.); 178 пациентов, помимо этого, принимали Эссенциале форте Н (1368 мг в сут.). В группе, получавшей метформин и эссенциальные фосфолипиды, к окончанию лечения была достигнута достоверная динамика содержания АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). В группе монотерапии метформином отчетливых изменений печеночных ферментов в результате лечения не отмечалось. Морфологическое исследование печени и определение серологических маркеров фиброза при помощи тест-системы Fibromax показало отчетливое увеличение стеатоза и фиброза печени в группе монотерапии метформином, которые не регистрировались у пациентов на комбинированной терапии. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности эссенциальных фосфолипидов в сочетании с метформином для пролонгированного лечения НАСГ у лиц с диабетом 2-го типа [27]. A.I. Dajani et al. выполнили большое исследование эффективности эссенциальных фосфолипидов у пациентов с различными фенотипами НАЖБП: 113 пациентов со стандартным течением НАЖБП получали лечение диетой, физическими упражнениями, Эссенциале в дозе 1,8 г в день в течение 24 нед., с последующим приемом 0,9 г в день до 48 нед.; 107 человек с сочетанием НАЖБП и СД 2-го типа принимали лечение, включавшее диету, физические упражнения, инсулиновые сенситайзеры и Эссенциале в аналогичных дозах в течение 48 нед.; 104 лица с комбинацией НАЖБП и гиперлипидемии помимо стандартной терапии получали статин и Эссенциале в течение 48 нед. К окончанию лечения была получена отчетливая положительная динамика АЛТ, АСТ, определена тенденция снижения фиброза печени при эластографии при всех фенотипах заболевания [28].

В исследовании Manpower, осуществленном под руководством академика РАН И.В. Маева, в 17 регионах России было пролечено 2483 коморбидных пациента с НАЖБП (81% из них имели ожирение) при помощи препарата Эссенциале в дозе 1,8 г в сут. в течение 6 мес. После окончания лечения наблюдалось уменьшение стеатоза печени у 81,4% пациентов, значительное достоверное улучшение и нормализация содержания АЛТ, АСТ, ГГТП, триглицеридов и общего холестерина в крови [29]. В метаанализе 2023 г. было отобрано 8 исследований (6561 человек). Применение ПНЖК для лечения НАЖБП позволяло оптимизировать содержание АЛТ ( $p < 0,001$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ), ГГТП ( $p = 0,002$ ), уменьшить количество жира в печени ( $p < 0,001$ ) [30]. В метаанализе 2024 г. были проанализированы 6 исследований, в которых 362 пациента с НАЖБП получали лечение препаратами ПНЖК растительного происхождения, сопровождавшееся модификацией образа жизни и состояния питания. Авторы продемонстрировали в результате лечения достоверное улучшение содержания АЛТ и триглицеридов в крови у обследованных пациентов [31]. Следует подчеркнуть, что в рекомендациях

EASL 2024 г. и новом глобальном консенсусе по МАЖБП 2025 г. обсуждается возможность применения препаратов ПНЖК и рассматриваются перспективы новых исследований для верификации эффективности этой группы препаратов в лечении патологии [15, 19].

Современные аспекты действия препаратов ПНЖК заключаются в том, что длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты оказывают благотворный эффект на биологически активные метаболиты, участвующие в воспалении, и на изменение активности ядерных факторов транскрипции, таких как активируемые пролифератором пероксисом рецепторы (PPARs), стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP-1c) и углевод-реагирующий элемент-связывающий белок (ChREBP), участвующих в воспалительных путях и метаболизме липидов в печени [32]. Одним из новых механизмов влияния препаратов ПНЖК на заболевания печени может быть модуляция соотношения M1/M2 макрофагов, приводящая к увеличению содержания M2 макрофагов, ассоциированных с противовоспалительными иммунными реакциями, уменьшением оксидативного стресса, ингибированием ключевых воспалительных реакций и оптимизации регенерации гепатоцитов [33].

Одним из наиболее изученных препаратов ПНЖК является Эссенциале форте Н. Его можно назначать как парентерально, так и перорально. Парентерально Эссенциале форте Н назначают в дозе 1–4 ампулы (5–20 мл) в сут. в течение 10–30 дней. Одновременно или после курса внутривенного введения рекомендуют начать прием препарата внутрь в дозе 6 капсул в сут. в 3 приема. Длительность лечения и кратность курсов устанавливается индивидуально, их оптимальная минимальная продолжительность составляет 3 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы являемся свидетелями бурной динамики изменений представлений о номенклатуре, патофизиологии и лечении МАЖБП. Длительное время FDA не регистрировало ни одного препарата для терапии НАСГ. Первое исключение было сделано в 2024 г., когда FDA одобрило назначение агониста THR- $\beta$  ресметирома для целевого лечения НАСГ с фиброзом печени F2–F3 по METAVIR без цирроза печени. Эти нововведения обусловили стремление к пересмотру назначения пиоглитазона, метформина, витамина Е и препаратов с цитопротективной активностью для лечения НАСГ в новых международных рекомендациях. Вместе с тем российские рекомендации 2024 г. по ведению пациентов с МАЖБП оставляют возможность для применения большой группы лекарственных препаратов для терапии различных фенотипов МАЖБП. В данном обзоре мы обращаем внимание на препараты ПНЖК, одним из представителей которых является Эссенциале форте Н, имеющих широкую доказательную базу. Возможности применения ПНЖК для терапии МАЖБП обсуждаются в рекомендациях EASL 2024 г. и новом международном консенсусе по МАЖБП 2025 г.



Поступила / Received 07.07.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 28.07.2025  
Принята в печать / Accepted 04.08.2025



# Список литературы / References

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
2. Lee S, Saffo S. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):61–74. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.61>.
3. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol.* 2023;79(3):842–852. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036>.
4. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut.* 2024;73(4):691–702. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595>.
5. Тонких ЮЛ, Васютин АВ, Цуканов ВВ. Современные представления об ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии. *Доктор.Ру.* 2024;23(4):27–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-4-27-31>.  
Tonkikh YuL, Vasyutin AV, Tsukanov VV. Modern views about the association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology. *Doktor. Ru.* 2024;23(4):27–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-4-27-31>.
6. Vetrano E, Rinaldi L, Mormone A, Giorgione C, Galiero R, Caturano A et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Type 2 Diabetes, and Non-viral Hepatocarcinoma: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. *Biomedicines.* 2023;11(2):468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020468>.
7. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):521–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00078-X).
8. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology.* 2023;77(1):323–338. <https://doi.org/10.1002/hep.32542>.
9. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;78(6):1922–1965. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
10. 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>.
11. Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, Watt MJ. Integrative metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and emerging mechanisms. *J Hepatol.* 2025;83(2):584–595. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.02.033>.
12. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191–206. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.030>.
13. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31–41. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/1036/717>.  
Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(6):31–41. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/1036/717>.
14. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
15. 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>.
16. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации: Неалкогольная жировая болезнь печени. 2024. Режим доступа: <https://rsls.ru/files/KRNGBP2024.pdf>.
17. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851–1864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>.
18. 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>.
19. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Lazarus JV, Wong VW, Yilmaz Y, Duseja A et al. Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2025;169(5):1017–1032.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.02.044>.
20. 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>.
21. Ratziu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- $\beta$  analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *J Hepatol.* 2025;82(2):375–387. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.10.018>.
22. Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018;181:108–125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.007>.
23. 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>.
24. 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>.
25. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):86–98. <https://doi.org/10.1111/jgh.13856>.
26. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011;63(5):643–659. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70576-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70576-x).
27. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol.* 2013;58(Suppl. 1):S549. Available at: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)61365-3/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)61365-3/pdf).
28. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16(3-4):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.09.001>.
29. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostin KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000341. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341>.
30. Musazadeh V, Karimi A, Malekahmadi M, Ahmadi SS, Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(5):327–334. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13750>.
31. Moore E, Patanwala I, Jafari A, Davies IG, Kirwan RP, Newson L et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate plant-based omega-3 polyunsaturated fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease patient biomarkers and parameters. *Nutr Rev.* 2024;82(2):143–165. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad054>.
32. Scortetti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med.* 2018;64:135–146. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.03.001>.
33. Videla LA, Valenzuela R, Del Campo A, Zúñiga-Hernández J. Omega-3 Lipid Mediators: Modulation of the M1/M2 Macrophage Phenotype and Its Protective Role in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15528. <https://doi.org/10.3390/ijms242115528>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов

Написание текста – А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, В.В. Цуканов

Редактирование – В.В. Цуканов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Vladislav V. Tsukanov***Study concept and design* – **Vladislav V. Tsukanov***Text development* – **Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh***Literature review* – **Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov***Editing* – **Vladislav V. Tsukanov***Approval of the final version of the article* – **Vladislav V. Tsukanov****Информация об авторах:**

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

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

**Information about the authors:**

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

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

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

# Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор

**Е.К. Красова**✉, <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>, [elena.krasova@spcpu.ru](mailto:elena.krasova@spcpu.ru)

**Е.А. Ковалёва**, <https://orcid.org/0009-0003-0866-4864>, [eva.kovaleva@spcpu.ru](mailto:eva.kovaleva@spcpu.ru)

**С.В. Оковитый**, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, [Sergey.Okovityi@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovityi@pharminnotech.com)

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

## Резюме

**Введение.** Гепатотоксичность является одним из самых распространенных побочных эффектов при терапии лекарственными средствами. На долю лекарственных поражений печени (ЛПП) приходится до 10% от общего числа побочных реакций – 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений. Сукцинатсодержащие препараты широко применяются для коррекции интоксикаций различного происхождения, в том числе ЛПП.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения сукцинатсодержащих препаратов: инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота и меглюмина натрия сукцинат при ЛПП.

**Материалы и методы.** Систематический обзор результатов исследований был проведен в соответствии с критериями PRISMA 2020. Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, MEDLINE, а также eLIBRARY.RU и РИНЦ. Риск смещения результатов оценивали с использованием инструментов RoB 2 и ROBINS-I.

**Результаты и обсуждение.** В рамках проведенного систематического обзора было проанализировано 13 публикаций. Применение шкал RoB 2 и ROBINS-I продемонстрировало наличие умеренного риска систематической ошибки во всех проанализированных работах. В подавляющем большинстве статей оценивалась динамика аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы у пациентов, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, общего белка и гамма-глутамилтрансферазы. В меньшей степени в исследованиях учитывались показатели: шкала ECOG, коэффициент де Ритиса, альбумин. Единичные исследования учитывали шкалу Шапошникова, шкалу Карновского и шкалу CTC/AE, ECOG, уровень прямого билирубина. В 23,08% публикаций проводилась оценка нежелательных лекарственных реакций на прием комбинации «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота». Все авторы отмечали положительный эффект от применения сукцинатов, а также целесообразность их включения в терапевтические схемы.

**Заключение.** Комбинацию «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота» и меглюмина натрия сукцинат целесообразно применять при ЛПП, поскольку они способствуют снижению уровня маркеров гепатотоксичности (фиксированная комбинация в большей степени, чем монопрепарат) и их использование является безопасным.

**Ключевые слова:** инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота, меглюмина натрия сукцинат, гепатотоксичность, гепатопротекторы, клинические исследования

**Для цитирования:** Красова ЕК, Ковалёва ЕА, Оковитый СВ. Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. *Медицинский совет*. 2025;19(15):102–117. <https://doi.org/10.21518/ms2025-325>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver injury: A systematic review

**Elena K. Krasova**✉, <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>, [elena.krasova@spcpu.ru](mailto:elena.krasova@spcpu.ru)

**Eva A. Kovaleva**, <https://orcid.org/0009-0003-0866-4864>, [eva.kovaleva@spcpu.ru](mailto:eva.kovaleva@spcpu.ru)

**Sergey V. Okovityi**, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, [Sergey.Okovityi@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovityi@pharminnotech.com)

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

## Abstract

**Introduction.** Hepatotoxicity is one of the common side effects of drug therapy. Drug-induced liver injury (DILI) accounts for up to 10% of the total number of adverse reactions, amounting to 13.9–19.1 per 100,000 prescriptions. Succinate-containing drugs are widely used to correct intoxications of various origins, including DILI.

**Aim.** To evaluate of the efficacy and safety of succinate-containing preparations: inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and meglumine sodium succinate for DILI.

**Materials and methods.** A systematic review of the research results was conducted according to the criteria of PRISMA 2020. The search for publications was carried out using PubMed, MEDLINE databases, as well as Russian scientific electronic libraries eLIBRARY.RU and RSCI. The risk of bias in the results was assessed using the RoB 2 and ROBINS-I tools.

**Results and discussion.** As part of the systematic review, 13 publications were analyzed. The use of the RoB 2 and ROBINSI scales demonstrated a moderate risk of systematic error in all the analyzed papers. The vast majority of articles evaluated the dynamics of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in patients, alkaline phosphatase, total bilirubin and direct bilirubin, total protein and gamma-glutamyltransferase. To a lesser extent, the following indicators were taken into account in the studies: ECOG scale, de Ritis coefficient, albumin. Individual studies took into account the Shaposhnikov scale, the Karnovsky scale, and the CTCAE, ECOG, and indirect bilirubin scales. In 23.08% of publications, adverse drug reactions to inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid were evaluated. All authors noted the positive effect of the use of succinates, as well as the expediency of their inclusion in therapeutic regimens.

**Conclusion.** Inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and meglumine sodium succinate should be used in treatment with DILI, as they help to reduce the level of hepatotoxicity markers (fixed combination to a greater extent than a single drug) and their use is safe.

**Keywords:** inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, succinic acid, meglumine sodium succinate, hepatotoxicity, hepatoprotectors, clinical trials

**For citation:** Krasova EK, Kovaleva EA, Okovityi SV. Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver damage: A systematic review. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(15):102–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-325>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гепатотоксичность является одним из самых распространенных побочных эффектов при терапии лекарственными средствами. На долю лекарственных поражений печени (ЛПП) приходится до 10% от общего числа побочных реакций. Частота встречаемости ЛПП, согласно различным источникам, составляет 13,9–19,1 на 100 тыс. назначений [1]. Наиболее часто данные осложнения ассоциированы с использованием противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, а также анальгетиков, гормональных средств, цитостатиков, гипотензивных и антиаритмических лекарств [2]. Многообразие клинических проявлений, отсутствие четко определенных диагностических методик и зачастую неблагоприятный прогноз создают значительные трудности в лечении данной патологии.

Высокая биологическая активность янтарной кислоты (сукцината) как корректора митохондриальной дисфункции послужила основой для разработки ряда эффективных лекарственных препаратов на ее основе. Среди сукцинатсодержащих средств для лечения поражений фармакологическими агентами, в том числе ЛПП, применяют два препарата – Ремаксол и Реамберин [3].

Ремаксол включает в свой состав янтарную кислоту, меглумин, инозин, метионин и никотинамид, которые оказывают влияние на ключевые механизмы патогенеза поражений печени. Реамберин представляет собой натрия N-метилглуконата сукцинат. Оба препарата выпускаются в виде сбалансированных инфузионных растворов.

Янтарная кислота способна влиять, в первую очередь, на митохондрии, выступая в качестве субстрата сукцинатдегидрогеназы и поддерживая клеточное дыхание в условиях митохондриальной дисфункции и угнетения НАД-зависимых дегидрогеназ. Помимо субстратного антигипоксического действия, янтарная кислота также реализует свои эффекты в качестве лиганда специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91), участвующих в контроле секреции метаболитных гормонов и регуляции метаболической активности различных клеточных типов. Экзогенно вводимый метионин преобразуется под влиянием метионин-аденозилтрансферазы

в аденозилметионин, включающийся в дальнейшем в синтетические процессы (образование холина, лецитина и др.), а также в поддержание пула восстановленного глутатиона, обладающего антиоксидантным действием. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, а инозин оказывает противовоспалительное действие, несколько подавляя ксантиноксидазу и выступая как лиганд аденозиновых (A2a, A3) рецепторов [4, 5].

Реамберин, помимо антигипоксического действия, обусловленного сукцинатом, проявляет объем-зависимые дезинтоксикационные свойства [6].

Накопленный пул материалов клинических исследований, направленных на изучение эффективности Ремаксолола и Реамберина при ЛПП, делает возможным проведение систематического обзора по теме.

**Целью** исследования является оценка эффективности и безопасности применения гепатопротекторов Ремаксолола и Реамберина при ЛПП, основанная на систематическом обзоре имеющихся данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор результатов исследований был проведен в соответствии с критериям PRISMA 2020 [7, 8]. Протокол исследования был составлен в феврале 2025 г. Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, MEDLINE, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU и РИНЦ.

В базах данных PubMed и MEDLINE поиск проводили по ключевым словам: (Remaxol) OR (Reamberin) AND (randomized clinical trials) AND (drug-induced liver damage) AND (hepatoprotection). Ограничения по датам и языкам публикаций отсутствовали. Для поиска информации в базах eLIBRARY.RU и РИНЦ были использованы следующие ключевые слова: Ремаксол, Реамберин, клинические исследования, гепатопротекторы, лекарственные поражения печени. Чтобы провести поиск точных словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLIBRARY.RU поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводили с внесением в диалоговое окно сочетания слов «Ремаксол» OR



«Реамберин» AND «клинические исследования» AND «лекарственные поражения печени» AND «гепатопротекция» OR «гепатотропный эффект».

В обзор включали исследования, соответствующие следующим критериям:

Участники: дети и взрослые с диагностированными ЛПП на фоне терапии основного диагноза.

Концепт: гепатопротекторная терапия ЛПП препаратами Ремаксол и Реамберин. В обзор включали публикации, основанные на исследовании по оценке эффективности и безопасности гепатопротекции сукцинатами по сравнению с вмешательством (использование раствора глюкозы 5%, адеметионина, Цитофлавина, только патогенетическая терапия основного заболевания). Способ введения – инфузионный.

Контекст: все вмешательства, проводимые у пациентов, выполнялись в условиях стационарных отделений медицинских организаций.

Источники доказательств: рандомизированные контролируемые (проспективные) испытания, открытые экспериментальные исследования (открытые проспективные исследования), опубликованные в журналах.

Оценку методологического качества включенных в систематический обзор исследований осуществляли с применением стандартизированных инструментов валидации в соответствии с дизайном исследований. Для рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) использовали актуальную версию инструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2), разработанного рабочей группой под руководством JAC Sterne et al. [9]. Этот инструмент предусматривает многоаспектную оценку потенциальных источников систематической ошибки по пяти критически важным доменам: 1) процессу рандомизации, 2) соблюдению

протокола вмешательства, 3) полноте данных по первичным и вторичным конечным точкам, 4) методам измерения и оценки результатов, 5) возможной селективности представления данных.

Для нерандомизированных клинических исследований (НПКИ) применяли валидированную шкалу ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions), предложенную JA Sterne et al. [10]. Особое методологическое внимание было уделено анализу риска смещения в отчетных данных (reporting bias), включая оценку селективности публикации и избирательного представления результатов. С этой целью проводили кросс-сопоставление зарегистрированных первичных и вторичных конечных точек в протоколах исследований (ClinicalTrials.gov) с фактически опубликованными данными. В случаях отсутствия доступа к оригинальным протоколам исследований выполняли сравнительный анализ конечных точек, указанных в разделах публикаций «Методы» и «Результаты».

Извлечение данных производили с использованием стандартизированных форм, которые включали в себя общую информацию (название статьи, авторы, год, спонсор, цель исследования, заявленная авторами), дизайн исследований, наличие сокрытия распределения, рандомизации, ослепления, критериев включения/исключения, объем выборки, возраст, пол. Дополнительная информация включала полноту представления данных / выборочное представление данных, продолжительность исследований, описание вмешательства и контрольной группы, дозу, продолжительность терапии, нежелательные явления, динамику ключевых контрольных показателей.

Для характеристики включенных в обзор исследований был использован описательный статистический анализ. Полученные результаты аккумулированы в *табл. 1*.

● **Таблица 1 (начало).** Характеристика исследований, вошедших в обзор

● **Table 1 (starting).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
1-я категория							
1	Д.С. Суханов и соавт. [11]	Ремаксол, Реамберин	Открытое сравнительное рандомизированное исследование	180 пациентов (мужчины – 62,2%, женщины – 38,8%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Реамберин 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. <b>Группа 3 (основная):</b> ПТТ + адеметионин 400,0 мл. <b>Группа 4 (группа сравнения):</b> ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл	АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, ОБ, ПБ, ЩФ, ГГТ, ОАСп, ОАСг
<b>Результат:</b> По окончании терапии: 1. Уровень АЛТ ↓ в 2,5 раза у 73,3% (p < 0,05) пациентов в группе 1 (Реамберин) и в 3 раза у 88,9% (p < 0,01). В группах 3 (адеметионин) и 4 (глюкоза) снижение составило 2,2 (p < 0,05) и 1,4 раза (p < 0,05) у 68,9 и 51,1% пациентов соответственно. 2. Уровень АСТ ↓ в 3,2 раза у 86,6% пациентов группы 1 и в 2,8 раза у 88,8% группы 2 (p < 0,05). В группах 3 и 4 снижение было в 2,3 (p < 0,05) и 1,4 раза у 77,8 и 64,4%. 3. Коэффициент де Ритиса ↓ на 17,3% в группе 1. В группах 2–4 он ↑ на 13,3% (p < 0,05) и 2,6–2,8% соответственно. 4. Темпы ↓ ОБ на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в группах 1 и 4 в 6,1 и в 2,8 раза (p < 0,01) по отношению к группе 2. 5. Темпы ↓ ПБ на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в 3,5, 2,7 (p < 0,05) и 6,1 (p < 0,01) раза в группах 1, 2, 4 соответственно. Нормализация показателя наблюдалась у 11,1, 15,6 и 4,4% в группах 1, 2 и 4 соответственно. 6. Темпы ↓ ЩФ на фоне терапии в группе 3 превышали таковые в 1,9 (p < 0,05) и 1,4 раза. В группе 4 отмечалось ↑ ЩФ. Нормализация показателя регистрировалась у 15,6, 26,7, 22,2 и 8,9% пациентов в группах 1–4. 7. Наблюдалось ↓ уровня ГГТ в 26,7, 31,1 (p < 0,05), 35,6 (p < 0,01), 15,6% случаев в группах 1–4. Нормализация показателя регистрировалась у 13,3, 22,2, 35,6 и 6,7% пациентов в группах 1–4. 8. Отмечалось ↑ уровня ОАСп в группе 2 в 4,6 и 3 раза по сравнению с таковым в группах 1 и 3 (p < 0,01). 9. Наблюдалось ↑ уровня ОАСг в группе 2 в 3,3 (p < 0,01) и 2 (p < 0,05) раза по сравнению с таковым в группах 1 и 3							

● **Таблица 1 (продолжение).** Характеристика исследований, вошедших в обзор

● **Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
2	Д.А. Бондаренко и соавт. [12]	Ремаксол	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	66 пациентов (женщины – 100,0%, возраст > 18 лет)	Рак яичников	<b>Группа 1 (контрольная):</b> ПХТ (карбоплатин АУС6-7 (в/в) в 1-й день 21-дневного курса или САР (цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> (в/в), доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> (в/в), циклофосфан 500 мг/м <sup>2</sup> (в/в) в 1-й день 21-дневного курса). <b>Группа 2 (основная):</b> ПХТ + Ремаксол 400,0 мл.	Общий белок, альбумин, ОБ, АЛТ, АСТ, ЩФ
<b>Результат:</b> На 5-е сут. лечения: 1. В основной группе отмечалось ↑ содержания общего белка на 2,4% и уровня альбумина на 11,8% по сравнению с контрольной группой, но различия были незначимы. 2. В основной группе ↑ концентрация ОБ на 26,3% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). 3. В основной группе наблюдалось ↓ АЛТ на 72,2%, АСТ на 40,9%, ЩФ на 48,0% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой							
3	Е.М. Шифман и соавт. [13]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое рандомизированное исследование	301 пациент (женщины – 100,0%, нет данных о возрасте)	ВИЧ-инфекция	<b>Группа 1 (основная). Подгруппа 1:</b> АРВТ (калетра 0,4 г × 2 р/д, комбивир 0,45 г 2 р/д, никавир 0,6 г × 2 р/д, эпивир 0,15 × 2 р/д) + СП/от (викасол 0,4 мг/кг, преднизолон 3,4 мг/кг, энтеросгель перорально, транексамовая кислота 10 мг/кг в/в за 30–40 мин до операции) + Ремаксол. <b>Подгруппа 2:</b> АРВТ + СП/от. <b>Группа 2 (контрольная):</b> АРВТ	Общий белок, ОБ, ПБ, АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ, ПВ, фибриноген
<b>Результат:</b> На 5-е сут. лечения: 1. Введение Ремаксоло у пациенток подгруппы 1 способствовало ↑ концентрации общего белка. 2. Не наблюдалось статистически значимого ↓ уровня АЛТ и АСТ у пациенток подгруппы 1 по сравнению с больными группы 2, что указывало на выраженный гепатопротекторный эффект Ремаксоло. 3. При применении Ремаксоло ↓ уровень ЩФ у пациенток подгруппы 1, у пациенток подгруппы 2 снижение было незначительное ( $p < 0,01$ ). 4. Отмечалось статистически значимое ↓ уровня ЛДГ у пациенток подгруппы 1 на 4-м и 5-м этапах исследования и ↓ этого параметра у подгруппы 2 после проведения предоперационной терапии, однако данные не имели статистической значимости. 5. У 4 из 81 пациентки (4,94% ± 3,8), получавших препарат Ремаксол, были отмечены НЛР							
4	Д.С. Суханов [14]	Ремаксол, Реамберин	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	180 пациентов (мужчины – 62,2%, женщины – 38,8%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Реамберин, 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл. <b>Группа 3 (основная):</b> ПТТ + адеметионин, 400,0 мл. <b>Группа 4 (контрольная):</b> р-р глюкозы 5% 400,0 мл	ЛИТПП
<b>Результат:</b> 1. Наибольшая частота ↓ показателя ЛИТПП регистрировалась в группе 2 и превосходила этот показатель в группе 3 и контрольной группе в 1,9 и 2,5 раза. 2. ↓ ЛИТПП в группе 1 наблюдалось в 1,25 раз реже, чем в группе 2. 3. Максимальное ↓ ЛИТПП в группе 2 превышало таковое значение в группе 3 и контрольной группе на 30% и в 2,1 раза. 4. Максимальный риск ↓ ЛИТПП был зарегистрирован у группы 2 и превышал таковой в группе 3 и контрольной группе в 1,9 и 2,5 раза. 5. Максимальный шанс ↓ ЛИТПП в группе 2 в 1,4, 2,3 и 3,2 раза превосходил таковой в группах 1, 3 и контрольной группе							
5	А.И. Горошко и соавт. [15]	Ремаксол, адеметионин	Проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование	65 пациентов (нет данных о половой принадлежности и возрасте)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (контрольная):</b> ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПТТ + адеметионин, 400,0 мл. <b>Группа 3 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл.	Общий белок, ОБ, ПБ, АСТ, АЛТ, ЩФ
<b>Результат:</b> 1. Уровень ОБ был значимо ↓ на 34,2% в группе пациентов, получавших адеметионин ( $p < 0,05$ ), и на 36,7% в группе Ремаксоло ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация ПБ была ↓ на 32,5 и 35,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). 2. При введении адеметионина уровень АЛТ ↓ в 3,2 раза, АСТ – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), при введении Ремаксоло в 3,5 и 1,9 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. 3. Отмечалось значимое ↓ уровня ЩФ в группе адеметионина – на 37,3% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), в группе Ремаксоло – на 38,1% ( $p < 0,05$ )							

- **Таблица 1 (продолжение).** Характеристика исследований, вошедших в обзор  
● **Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
2-я категория							
6	NCT05789797* (2024)	Ремаксол, адеметионин	Мультицентровое международное проспективное неинтервенционное параллельное исследование	368 пациентов (возраст в группе Ремаксол – 55,52 ± 9,39 года, в группе адеметионина – 56,42 ± 8,77 года)	Рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак желудка, рак бронхов и легкого	<b>Группа 1 (основная):</b> ПХТ + Ремаксол 400,0 мл. <b>Группа 2 (группа сравнения):</b> ПХТ + адеметионин 800,0 мг	Шкала ECOG, шкала Шапошникова, шкала Карновского, шкала СТСАЕ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ
<b>Результат:</b> 1. ↑ доли пациентов с результатом 0 баллов по шкале ECOG в группе 1 по сравнению с группой 2: 9,79% против 1,99% ( $p < 0,05$ ). 2. Среднее значение по шкале Шапошникова ↓ на 5,02 и 5,40 в группах 1 и 2 соответственно ( $p \geq 0,05$ ). 3. У пациентов наблюдалось улучшение по шкале Карновского: 3,55 и 2,52 % на 2-м визите, на 3-м визите – 6,23% и 6,35%, к 4-му визиту – на 5,07 и 4,41% от исходного уровня в группах 1 и 2 соответственно. 4. Доля пациентов с токсичностью хотя бы одной из систем или органов, оцененной по шкале СТСАЕ, была сопоставима между группами на разных визитах. На 1-м визите степень I токсичности была зарегистрирована у 96,59% пациентов в группе 1 и 98,31% в группе 2, на 3-м визите – у 90,36 и 89,01%, на 4-м визите – у 89,29 и 85,94% соответственно. 5. У пациентов группы 2 чаще происходила нормализация показателей ЩФ, АЛТ, ГГТ, АСТ. 6. Динамика ↓ ГГТ была более выраженной в группе 2. 7. В ходе исследования зафиксировано 6 НЛР у 6 пациентов, однако все имели легкую или умеренную степень тяжести. Безопасность применения препарата Ремаксол была подтверждена							
3-я категория							
7	В.Г. Черенков и соавт. [16]	Ремаксол	Простое проспективное исследование с ретроспективным контролем	240 пациентов (нет данных о половой принадлежности и возрасте)	Колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легкого	<b>Группа 1 (основная):</b> ПХТ + Ремаксол 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПХТ + Эссенциале 2–4 ампулы (10–20 мл). <b>Группа 3 (контрольная, ретроспективная):</b> ПХТ	Общий белок, альбумин, ОБ, ПБ, НПБ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, холестерин, ЛДГ
<b>Результат:</b> 1. Различия большинства лабораторных показателей в группе 1 по сравнению с контрольной на 11-е сут. ПХТ значимы на уровне $p < 0,05$ . 2. Ремаксол в сравнении с контрольной группой позволил ↓ частоту лекарственного токсического гепатита на $30 \pm 3,7\%$ по сравнению с контрольной группой и на $6,5 \pm 2,9\%$ по сравнению с группой Эссенциале							
8	О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [17]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	145 пациентов (данных о половой принадлежности нет, возраст – 62,9 ± 8,5 года)	Колоректальный рак	<b>Группа 1 (основная):</b> ПХТ + Ремаксол. <i>Подгруппа 1:</i> ПХТ (схема FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> , 2-часовая в/в в 1-й день; лейковарин 400 мг/м <sup>2</sup> , 2-часовая в/в в 1-й и 2-й дни; фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в, затем 600 мг/м <sup>2</sup> , 22-часовая в/в в 1-й и 2-й дни)) + Ремаксол, 400,0 мл. <i>Подгруппа 2:</i> ПХТ (схема FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день; лейковарин 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день; фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно в 1-й день, затем фторурацил 2,4–3,0 г/м <sup>2</sup> , 24-часовая в/в)) + Ремаксол, 400,0 мл. <b>Группа 2 (контрольная):</b> ПХТ. <i>Подгруппа 1:</i> ПХТ по схеме FOLFOX. <i>Подгруппа 2:</i> ПХТ по схеме FOLFIRI	ЩФ, шкала ECOG
<b>Результат:</b> 1. У пациентов с метастазами в печени уровень ЩФ был ↑, достигая максимальных значений на фоне 4-го курса ПХТ; у пациентов без метастазов – на фоне 6-го курса, и показывал более быструю и выраженную положительную динамику при приеме Ремаксол. 2. В группе 1, получавшей Ремаксол, 0–1 балл по шкале ECOG был зарегистрирован у 79,7% пациентов, в группе 2 (контрольная) – у 65,1%. 3. Продемонстрировано значимое ↑ качества жизни пациентов за счет повышения показателей физической, психической и социальной активности на фоне приема Ремаксол после органосохраняющих операций. 4. НЛР при приеме Ремаксол не выявлено							

● **Таблица 1 (продолжение).** Характеристика исследований, вошедших в обзор  
 ● **Table 1 (continuation).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
9	О.М. Конопацкова, С.В.Аверьянова [18]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	300 пациентов (женщины – 100,0%, возраст – 45–55 лет)	Рак молочной железы	<b>Группа 1 (основная):</b> ПХТ (схема FАС (фторурацил 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день; доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день)) с повторением курса каждые 3 нед. Всего 6 курсов + Ремаксол 400,0 мл. <b>Группа 2 (контрольная):</b> ПХТ + глюкозоэлектrolитная смесь	ОБ, АСТ, АЛТ, ЩФ, шкала ECOG
	<b>Результат:</b> По окончании терапии: 1. У больных, получавших Ремаксол, уровни АСТ и АЛТ ↓, но не достигли исходных показателей, в то время как в группе 2 они не имели тенденции к ↓. 2. Показатели ЩФ в обеих группах достигли максимума на фоне 4-го курса ПХТ и более выражено ↓ к концу лечения в основной группе. 3. 0 баллов по шкале ECOG было зафиксировано у 90 (60%) больных, в то время как в группе 2 только у 71 (47,4%), а 1 балл отмечен только у 29,7% (44 пациентки) в группе 1 и у 42,2% (63 пациентки) в группе 2. 4. Оценка интегральных показателей качества жизни (тест SF = 36) показала, что у пациенток, получавших Ремаксол, на +4 ↑ средний балл показателя жизненной активности (p < 0,05), на +4,75 ↑ показатель психического здоровья (p < 0,05). На +5,2 балла ↑ интегральный показатель физического здоровья (p < 0,05). Социальная активность больных ↑ на +6 баллов (p < 0,05). Максимальное ↑ по шкале социальной активности отмечено у 124 (82,7%) женщин						
10	А.В. Мордык и соавт. [19]	Ремаксол, адеметионин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	177 пациентов (мужчины – 59,3%, женщины – 41,7%, возраст – 18–50 лет)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол, 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПТТ, АРВТ, терапия гепатита В, С + Ремаксол, 400,0 мл. <b>Группа 3 (группа сравнения):</b> ПТТ + адеметионин, 400–800 мг в/в, далее 800–1 600 мг (таблетки)	АЛТ, АСТ, ОБ, ПБ
	<b>Результат:</b> По окончании терапии: 1. ↓ АЛТ на 86,9% в группе 1, на 81,0% в группе 2, на 77,8% в группе 3 (p < 0,05). 2. ↓ АСТ на 74,1% в группе 1, на 68,8% в группе 2, на 66,9% в группе 3 (p < 0,05). 3. ↓ ОБ в группах 1 и 2 в 3,8 раза, в группе 3 – в 3,3 раза (p < 0,05)						
11	Д.С. Суханов [20]	Ремаксол, Реамберин, адеметионин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	140 пациентов (мужчины – 62,1%, женщины – 38,9%, возраст – 36,5 ± 4,8 года)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Реамберин 400,0 мл. <b>Группа 2 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. <b>Группа 3 (основная группа):</b> ПТТ + адеметионин 400,0 мг. <b>Группа 4 (группа сравнения):</b> ПТТ + р-р глюкозы 5% 400,0 мл	ОАСп, ОАСг, ГПО, ГСТ, СОД
	<b>Результат:</b> 1. В группе 2 значительное ↑ ОАСп (+47,4% от исходного), в группах 1 и 3 ↑ показателя – +11,2 и +10,1% соответственно. 2. Зарегистрированное ↑ уровня ОАСг на фоне терапии Ремаксолом в 3,3 (p < 0,01) и 2,0 (p < 0,05) раза превышало аналогичный показатель в группах, получавших адеметионин и Реамберин соответственно. 3. Отмечалось ↑ уровня ГПО у 15 (42,9%) пациентов группы 2, у 9 (25,7%) пациентов группы 3, у 4 (11,4%) пациентов группы 1, у 2 (5,7%) пациентов группы 4. 4. ↓ у уровня ГСТ наблюдалось в 57,1% случаев (20 пациентов) в группе 1, в 48,6% случаев (17 пациентов) в группе 3 и в 71,4% случаев (25 пациентов) в группе 4. При этом конечный уровень ГСТ у пациентов 2 группы превышал на 22,5, 18,5 (p < 0,05) и 23,5% (p < 0,01) аналогичные показатели в группах 1, 3 и 4 соответственно. 5. Активность СОД у больных группы 2 превышала показатели групп 1 и 3 на 20 и 30% (p < 0,05), а по сравнению с группой 4 – на 65% (p < 0,01). По окончании терапии у больных получавших 5% раствор глюкозы уровень активности СОД был ↓, чем у пациентов в группах Реамберина, Ремаксолом и Адеметионина на 40,0, 43,8 и 35,7 % соответственно. Частота ↑ уровня СОД составила 48,6% в группе 1, 60% в группе 2, 37,1% в группе 3 и 22,9% в группе 4						
12	Д.С. Суханов и соавт. [21]	Ремаксол, Цитофлавин	Проспективное контролируемое клиническое исследование	56 пациентов (нет данных о половой принадлежности, возраст – 31,9 года)	Туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Цитофлавин по 10,0 мл на р-ре глюкозы 5% 200,0 мл. <b>Группа 2 (контрольная):</b> ПТТ + р-р глюкозы 5%. <b>Группа 3 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол 400,0 мл	АЛТ, АСТ, цитолиз, СОД, каталаза
	<b>Результат:</b> По окончании терапии: 1. Наблюдалось ↓ АЛТ у пациентов в группе 1 в 93,4% случаев, в группе 2 – в 63,6%, в группе 3 – в 75,1%. 2. Регистрировалось ↓ АСТ у пациентов в группе 1 в 93,4% случаев, в группе 2 – в 70,0%, в группе 3 – в 80,0%. 3. Динамика изменений цитолиза была наибольшим образом выражена в группе 3 – ↓ на 189,3 МЕ/мл, затем в группе 1 – ↓ на 92,2 МЕ/мл, в группе 2 – ↓ на 43,4 МЕ/мл. 4. Отмечено ↑ уровня СОД в основной группе на 115% у 76,9% пациентов против 66,3% у 67,0 % в контрольной группе. 5. Уровень каталазы ↑ в основной группе на 47,2% у 69,2% пациентов против 8,4% у 44,4% в контрольной группе						



- **Таблица 1 (окончание).** Характеристика исследований, вошедших в обзор
- **Table 1 (ending).** Characteristics of studies included in the review

№	Авторы (год)	Препарат	Дизайн	Пациенты	Диагноз	Вмешательство	Конечные точки
13	Д.С. Суханов, М.Г. Романцов [22]	Ремаксол	Проспективное контролируемое клиническое исследование	75 пациентов (в основной группе: мужчины – 52,5%, женщины – 48,8%, возраст – 32,5 ± 4,8 года, данных о контрольной группе нет)	ХВГС, туберкулез органов дыхания	<b>Группа 1 (основная):</b> ПТТ + Ремаксол 400,0 мл. <b>Подгруппа пациентов с ХВГС:</b> терапия ХВГС + ПТТ <b>Группа 2 (группа сравнения):</b> р-р глюкозы 5%	Коэффициент де Ритиса, ОБ, ПБ, ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ, средняя концентрация МК в крови
<b>Результат:</b> По окончании терапии: 1. Уровень ГГТ ↓, составив 82,9 ± 9,3 и 98,1 ± 10,4 ЕД/л в группах 1 и 2 соответственно. 2. У 50,0% пациентов основной группы ↑ на 149,4 мкмоль уровня МК сопровождалось ↓ на 114,42 МЕ/л уровня АЛТ. У 20,0% больных рост на 102,0 мкмоль уровня МК сопровождался ↑ на 88,1 МЕ/л цитолиза. У 23,4% больных наблюдалось одновременное ↓ уровня МК (на 96,4 мкмоль) и цитолиза (на 133,2 МЕ/л). У 6,6% пациентов основной группы ↓ (на 89,7 мкмоль) уровня МК сопровождалось ↑ (на 58,6 МЕ/л) уровня АЛТ ( $r = 0,5$ ). 3. Отмечено, что уровень АЛТ в группе 1 был в 2 раза ↓, чем в группе 2. 4. У больных группы 1 коэффициент де Ритиса увеличивался в 4,1 раза по сравнению с больными группы 2. 5. Регистрировалось ↓ на 2–3 дня проявлений диспепсического, астеновегетативного синдромов у больных, получавших Ремаксол. 6. В группе 1 ↓ на 61,5% от исходного уровня АЛТ наблюдалось у 84,8% больных. 7. Уровень АСТ у 77,7% больных 1 группы ↓ на 45,5% от исходного уровня							

\* Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.  
Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АРВТ – антиретровирусная терапия; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ГПО – глутатионпероксидаза; ГСТ – глутатион-S-трансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛИТПП – лабораторный индекс тяжести поражения печени; МК – мочевая кислота; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ОАСп – общая антиоксидантная способность; ОАСт – общий антиоксидантный статус; ОБ – общий билирубин; СОД – супероксиддисмутаза; ПБ – протромбиновое время; ПБ – прямой билирубин; НПБ – непрямой билирубин; ПТТ – противотуберкулезная терапия; ПХТ – полихимиотерапия; СП/от – специфическая предоперационная терапия; ЩФ – щелочная фосфатаза; ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Идентификация, скрининг, включение в обзор доказательств

Алгоритм поэтапного поиска исследований представлен на рис. 1. На 1-м этапе было получено 160 публикаций, удовлетворяющих совокупным критериям в базах данных PubMed, MEDLINE, eLIBRARY.RU, РИНЦ.

Этап идентификации включал в себя, помимо системного поиска по критериям, отбор по названиям и абстрактам публикаций. На этом этапе два исследователя независимо друг от друга провели скрининг, по результатам которого были удалены нерелевантные публикации ( $n = 143$ ). В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения. Также проводили исключение дублированных статей (всего было исключено 2 публикации). По результатам этапа идентификации число отобранных статей составило 17.

На этапе скрининга в результате независимой работы двух исследователей с абстрактами, в совокупности 4 исследования были исключены из обзора. Основными причинами исключения были наличие дубликатов и отсутствие полного текста статей. Дальнейшую оценку на критерии приемлемости проводили для 13 публикаций.

Таким образом, 13 исследований полностью соответствовали заявленным критериям отбора и были включены в обзор.

### Характеристика исследований

Все статьи, вошедшие в обзор, представляют собой исследования, опубликованные в медицинских журналах. Среднее количество участников составило более

176 человек. Наибольшая часть исследований была посвящена ЛПП при лечении туберкулеза органов дыхания ( $n = 7/13$ ; 53,85%) и онкологических заболеваний ( $n = 5/13$ ; 38,46%). Одно исследование было посвящено гепатопротекторной терапии ЛПП при ВИЧ-инфекции ( $n = 1/13$ ; 7,69%). Средний возраст пациентов в исследованиях составил 41,9 года.

Большая часть исследований была проведена с включением пациентов обоих полов ( $n = 5/13$ ; 38,46%). В 30,7% исследований данные о половой принадлежности пациентов отсутствовали.

Все публикации, включенные в обзор, были классифицированы на 3 категории в зависимости от их дизайна. Открытые рандомизированные исследования (1-я категория) составили 38,46% ( $n = 5/13$ ). В выборку также вошло 1 мультицентровое международное проспективное неинтервенционное параллельное исследование ( $n = 1/13$ ; 7,69%) (2-я категория). В 7 статьях дизайн был определен как проспективное контролируемое клиническое исследование, что составляет 53,85% (3-я категория). В 2 исследованиях был представлен метод рандомизации ( $n = 2/13$ ; 15,38%). В остальных публикациях описание методологии отсутствовало ( $n = 3/13$ ; 23,08%).

Продолжительность исследований была описана во всех публикациях, вошедших в обзор, и составила в среднем 9 дней (размах: 5 сут. – 1 мес.).

Краткая характеристика каждого испытания приведена в табл. 1 [11–22].

В подавляющем большинстве статей оценивалась динамика следующих показателей у пациентов ( $n = 10/13$ ; 76,92%): аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной

- **Рисунок 1.** Диаграмма систематического обзора. Использован макет PRISMA 2020 [7]  
 ● **Figure 1.** Systematic review diagram. PRISMA 2020 layout used [7]



фосфатазы (ЩФ) (n = 9/13; 69,23%), общего билирубина (ОБ) (n = 8/13; 61,54%) и прямого билирубина (ПБ) (n = 6/13; 46,15%), общего белка и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (n = 4/13; 30,77%). В меньшей степени в исследованиях учитывались такие показатели, как шкала ECOG (n = 3/13; 23,08%), общая антиоксидантная способность (ОАСп), общий антиоксидантный статус (ОАСт), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), коэффициент де Ритиса, альбумин, супероксиддисмутаза (СОД) (n = 2/13; 15,38%). Единичные исследования учитывали динамику лабораторного индекса тяжести поражения печени (ЛИТПП), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (ГСТ), шкалу Шапошникова, шкалу Карновского и шкалу СТСАЕ, ECOG, динамику непрямого билирубина (НПБ), каталазы, средней концентрации мочевой кислоты (МК) в крови (n = 1/13; 7,69%). В 23,08% публикаций проводилась оценка нежелательных лекарственных реакций (НЛР) после приема Ремаксола (n = 3/13).

### Оценка риска смещения

На основании оценки с использованием инструмента RoB 2 выявлены основания для опасений по поводу общего риска смещения эффекта во всех включенных исследованиях (рис. 2). Все работы имели риск среднего уровня,

- **Рисунок 2.** Результаты оценки риска смещения эффекта во включенных клинических исследованиях по шкале RoB 2

- **Figure 2.** The results of the assessment of the risk of effect bias in the included clinical trials on the RoB 2 scale

Исследование	Риск предвзятости доменов					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Д.С. Суханов и соавт. [11]	?	+	+	?	+	?
Д.А. Бондаренко и соавт. [12]	?	+	+	?	+	?
Е.М. Шифман и соавт. [13]	?	+	+	?	+	?
Д.С. Суханов [14]	?	+	+	?	+	?
А.И. Горошко и соавт. [15]	?	+	+	?	+	?

"-" высокий риск; "?" средний риск; "+" низкий риск

D1 – предвзятость, возникшая в результате процесса рандомизации; D2 – предвзятость из-за отклонений от запланированных мероприятий; D3 – предвзятость из-за отсутствия данных о результатах; D4 – предвзятость в оценке результата; D5 – предвзятость в выборе заявленного результата; Overall – общий риск предвзятости [9].

связанный с отсутствием сокрытия распределения участников, а также отсутствием ослепления участников и исследовательского персонала, что повышает риск смещения при оценке конечных точек. Риск смещения вследствие выборочного сообщения результатов и публикации был признан низким, поскольку все исследования предоставляли полные данные по заявленным конечным точкам.

Применение шкалы ROBINS-I продемонстрировало наличие умеренного риска систематической ошибки во всех проанализированных работах (рис. 3). В исследовании О.М. Конопацкой и С.В. Аверьяновой был отмечен существенный методологический недостаток, выразившийся в избирательном представлении лишь части результатов (динамика ЩФ и показателей по шкале ECOG), что вызывает обоснованные опасения относительно возможной предвзятости в отборе отчетных данных [17]. Увеличивает риск смещения отсутствие в исследовании NCT05789797<sup>1</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») детализированных данных по ключевым лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, уровни ОБ и ПБ) в разрезе исследуемых групп, что существенно ограничивает возможности объективной оценки эффективности вмешательства и повышает риск систематической ошибки<sup>2</sup>. Важно отметить, что все проанализированные работы характеризовались средним уровнем риска смещения, обусловленным отсутствием адекватного сокрытия распределения пациентов и процедур ослепления исследовательского персонала. При этом риск публикационной предвзятости можно считать минимальным, поскольку все исследования содержали полные данные по заявленным первичным конечным точкам. Однако указанные ограничения требуют учета при интерпретации результатов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного систематического обзора было проанализировано 13 публикаций, индексируемых в базах данных PubMed, MEDLINE, eLIBRARY.RU и РИНЦ. Все авторы отмечали положительный эффект от применения Ремаксола и Реамберина, а также целесообразность их включения в терапевтические схемы. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованным систематическим обзором, содержащим метааналитическую оценку применения Ремаксола в качестве гепатопротектора [23].

### Аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза

В 10 исследованиях, вошедших в систематический обзор, была проведена оценка динамики АЛТ и АСТ у пациентов с ЛПП на фоне терапии основного заболевания до и после применения гепатопротекторов. Д.С. Суханов и соавт. отмечали статистически значимое снижение АЛТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания в 3 раза (88,9%,  $p < 0,05$ ). При этом индивидуальная динамика снижения АЛТ в группе, получавшей Ремаксол, была выше, чем в группе, получавшей Реамберин, и группе сравнения

● **Рисунок 3.** Результаты оценки риска смещения эффекта во включенных клинических исследованиях по шкале ROBINS-I  
 ● **Figure 3.** Results of the assessment of the risk of effect bias in the included clinical trials on the ROBINS-I scale

Исследование	Риск предвзятости доменов							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [17]	+	?	+	+	+	?	?	?
О.М. Конопацкова, С.В. Аверьянова [18]	+	?	+	+	+	?	+	+
В.Г. Черенков и соавт. [16]	+	?	+	+	+	?	+	+
А.В. Мордык и соавт. [19]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов [20]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов и соавт. [21]	+	?	+	+	+	?	+	+
Д.С. Суханов, М.Г. Романцов [22]	+	?	+	+	+	?	+	+
NCT05789797* (2024)	+	?	+	+	+	?	?	?

“-” высокий риск; “?” средний риск; “+” низкий риск

\* Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>. D1 – ошибка из-за смешения факторов; D2 – предвзятость из-за выбора участников; D3 – ошибка в классификации вмешательств; D4 – ошибка из-за отклонений от предполагаемых вмешательств; D5 – ошибка из-за отсутствия данных; D6 – предвзятость в измерении результатов; D7 – предвзятость в выборе сообщаемого результата; Overall – общий риск предвзятости [10].

( $p$ -р глюкозы 5%), в 1,2 и 2,5 раза соответственно. Нормализация уровня фермента наблюдалась у 26,6% (Реамберин) и 31,1% (Ремаксол) пациентов. В исследовании также отмечалось снижение АСТ на фоне гепатопротекторной терапии в 3,2 (86,6%) и 2,8 раза (88,8%) для Реамберина и Ремаксола соответственно ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось превышение индивидуальной динамики в группах, получавших Реамберин и Ремаксол, по отношению к группе сравнения в 2,1 и 2 раза ( $p < 0,05$ ). Нормализация уровня АСТ по окончании терапии регистрировалась у 62,3% пациентов в группе Реамберина и 55,6% в группе, получавшей Ремаксол [11].

В исследовании Д.А. Бондаренко и соавт. у пациенток с раком яичников при применении Ремаксола на фоне полихимиотерапии (ПХТ) уровень ферментов практически не изменялся по сравнению с исходными значениями и был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе: АЛТ – на 72,2% и АСТ – на 40,9% ( $p < 0,05$ ) [12].

Е.М. Шифман и соавт. исследовали уровень АСТ и АЛТ у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией, которые были разделены на 2 группы. Группа 1 была рандомизирована в 2 подгруппы: подгруппа 1 получала специфическую предоперационную терапию с Ремаксолом, подгруппа 2 – специфическую предоперационную терапию без Ремаксола. Группа 2 была представлена пациентками с физиологическим течением беременности без специфической предоперационной терапии. Так, уровень АЛТ у подгруппы 1 исходно был  $56,8 \pm 5,9$  ( $p < 0,01$ ), а на 5-е сут. после

<sup>1</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.  
<sup>2</sup> Ibid.

операции –  $26,7 \pm 3,1$ ; у подгруппы 2 –  $55,3 \pm 6,7$  ( $p < 0,01$ ) и  $57,3 \pm 6,9$  ( $p < 0,01$ ); у группы 2 –  $26,6 \pm 3,4$  и  $25,8 \pm 2,5$  соответственно. Уровень АСТ у 1 подгруппы – до  $55,5 \pm 5,7$  ( $p < 0,01$ ), на 5-е сут. после операции –  $22,9 \pm 3,1$ ; у подгруппы 2 –  $57,2 \pm 7,4$  ( $p < 0,01$ ) и  $54,8 \pm 7,5$  ( $p < 0,01$ ); у группы 2 –  $21,9 \pm 2,9$  и  $22,4 \pm 2,8$  соответственно. Наблюдалось отсутствие значимых различий в уровнях АЛТ и АСТ у беременных пациенток подгруппы 1 и контрольной группы, что свидетельствовало о выраженном эффекте Ремаксола [13].

А.И. Горошко и соавт. в статье, посвященной оценке эффективности Ремаксола у больных туберкулезом органов дыхания, продемонстрировали снижение уровня АЛТ и АСТ в 3,5 и 1,9 раза в группе с применением гепатопротектора по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что адеметионин в исследовании снижал показатели в 3,2 и 1,8 раза соответственно [15].

В исследовании<sup>3</sup>, проведенном ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (NCT05789797), у пациентов с онкологией, получавших дополнительно Ремаксол, наблюдалась более частая нормализация уровня АЛТ к 7-му, 15-му и АСТ к 7-му, 15-му и к 28-му дню после начала терапии или к моменту возобновления ПХТ по сравнению с группой адеметионина ( $p < 0,05$ ).

В.Г. Черенков и соавт. также отмечали статистически значимое изменение лабораторных показателей у пациентов с онкологией при терапии Ремаксомом по сравнению с группой, получавшей Эссенциале, и контрольной группой на фоне ПХТ. Так, в группе Ремаксола на 11-е сут. гепатопротекторной терапии уровень АЛТ был  $18,35 \pm 9,28$  (исходно –  $22,99 \pm 17,34$ ), в группе Эссенциале –  $19,57 \pm 13,13$  (исходно –  $21,7 \pm 12,1$ ), в контрольной группе –  $27,58 \pm 18,28$  (исходно –  $20,84 \pm 12,00$ ), а уровень АСТ –  $21,59 \pm 6,78$  (исходно –  $23,71 \pm 10,53$ ),  $25,18 \pm 19,89$  (исходно –  $23,50 \pm 8,9$ ),  $29,03 \pm 15,07$  (исходно –  $23,30 \pm 12,87$ ) соответственно [16].

В исследовании О.М. Конопацковой и С.В. Аверьяновой у пациенток с раком молочной железы при приеме Ремаксола на фоне ПХТ отмечали более быструю нормализацию АСТ и АЛТ, однако исходные показатели не были достигнуты, в то время как в контрольной группе они не имели динамики снижения [18].

А.В. Мордык и соавт. в статье, посвященной терапии ЛЛП у пациентов с туберкулезом органов дыхания, регистрировали снижение уровня АЛТ на 86,9% (группа 1 – пациенты с туберкулезом, получающие Ремаксол), 81,0% (группа 2 – пациенты с туберкулезом + ВИЧ-инфекцией + хронический вирусный гепатит (ХВГ) В или С, получающие Ремаксол), 77,8% (группа 3 – пациенты с туберкулезом, получающие адеметионин). Уровень АСТ к концу терапии снизился на 74,1, 68,8 и 66,9% соответственно ( $p > 0,05$ ) [19].

В публикации Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом органов дыхания оценивалась динамика АЛТ и АСТ при приеме Цитофлавина и Ремаксола. Снижение уровня ферментов в группе Цитофлавина было достигнуто у 93,4% пациентов и у 80% в группе Ремаксола, в то время как в группе сравнения (р-р глюкозы 5%) снижение наблюдалось у 63,6 и 70% больных соответственно [21].

В другом исследовании, проведенном Д.С. Сухановым и М.Г. Романцовым, было показано, что у пациентов с туберкулезом на фоне приема Ремаксола показатели АЛТ и АСТ снижались к концу терапии в 2 и 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (р-р глюкозы 5%) [22].

### Коэффициент де Ритиса

Исследование Д.С. Суханова и соавт. показало, что исходные значения коэффициента де Ритиса у обследованных пациентов с туберкулезом были снижены на 11,0–20,9% по сравнению с нижней границей уровня у здоровых лиц без статистически значимых межгрупповых различий. На фоне проводимой терапии в группах адеметионина и сравнения (р-р глюкозы 5%) значения показателя существенно не менялись (прирост на 2,6–2,8% от исходного уровня), в то время как у пациентов на фоне применения Ремаксола показатель вырос на 13,3%. У пациентов, получавших Реамберин, значение коэффициента де Ритиса снизилось на 17,3% от исходного уровня, что говорит об ускоренном темпе снижения уровня АСТ по сравнению с АЛТ под действием гепатопротектора [11]. В публикации Д.С. Суханова и М.Г. Романцова средние значения коэффициента де Ритиса у наблюдаемых больных были в 2,4 раза ниже нормальных значений. К окончанию лечения у больных основной группы, проходивших лечение Ремаксомом, коэффициент нормализовался ( $0,9 \pm 0,09$ ), при этом у больных подгруппы с сопутствующим вирусным гепатитом С он составил  $0,67 \pm 0,08$  [22].

### Щелочная фосфатаза

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. на фоне терапии у больных с туберкулезом, получавших Ремаксол и Реамберин, отмечена тенденция к снижению уровня ЩФ в 1,4 раза ( $p > 0,05$ ), у пациентов группы сравнения тенденция к повышению уровня фермента сохранялась. Нормализация уровня ЩФ отмечена у 15,6 и 26,7% пациентов в группах Реамберина и Ремаксола соответственно и у 8,9% пациентов в группе сравнения [11].

Д.А. Бондаренко и соавт. отмечали, что в экспериментальной группе пациенток с раком яичников, получавших Ремаксол, на 5-е сут. лечения уровень фермента практически не претерпевал существенных изменений по сравнению с этими параметрами до лечения и был значимо ниже относительно показателей контрольной группы – на 48% ( $p > 0,05$ ) [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. с участием беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией было выявлено, что при применении Ремаксола у подгруппы, которой дополнительно в послеоперационном периоде назначался гепатопротекторный метаболит Ремаксол, отмечено значимое снижение уровня фермента ( $p > 0,05$ ) вследствие выраженного антихолестатического эффекта препарата. У пациенток подгруппы, где Ремаксол не назначался, ЩФ снижалась незначительно ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии [13].

А.И. Горошко и соавт. в статье, посвященной оценке эффективности Ремаксола у пациентов с ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии, отметили, что снижение

<sup>3</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>



уровня ЩФ в группе адеметионина по сравнению с контрольной составило 37,3% ( $p < 0,05$ ), а при введении Ремаксола – 38,1% ( $p < 0,05$ ) [15].

В рамках проспективного исследования<sup>4</sup> безопасности и эффективности препарата Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», NCT05789797), проведенного у пациентов с лекарственными поражениями печени, обусловленными химиотерапией опухолей, было установлено, что наиболее часто наблюдалась нормализация уровня ЩФ после начала терапии у пациентов, получавших Ремаксол, по сравнению с группой, получавшей адеметионин ( $p < 0,05$ ).

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. с участием онкологических пациентов наблюдалось минимальное снижение уровня ЩФ на 11-е сут. при терапии Ремаксолом – до  $134,2 \pm 42,64$  (при исходном уровне  $137,48 \pm 61,5$ ), тогда как в других группах наблюдался резкий рост уровня ЩФ: в группе фосфолипидов – с  $133,3 \pm 52,4$  до  $219,95 \pm 42,43$ , в контрольной группе –  $121,9 \pm 35,36$  до  $233,45 \pm 47,67$  [16].

В исследовании О.М. Конопацковой и С.В. Аверьяновой у больных с раком молочной железы на фоне ПХТ к 4-му курсу терапии достигнуты максимальные значения уровня ЩФ, однако к 6-му курсу терапии в группе Ремаксола наблюдалось более выраженное снижение уровня показателя [18]. В исследовании 2016 г. тех же авторов выявлено, что у больных с метастазами в печени уровень ЩФ был выше, достигая максимальных значений на фоне 4-го курса ПХТ; у больных без метастазов – позднее, на фоне 6-го курса, и показывал более быструю и выраженную положительную динамику на фоне применения Ремаксола [17].

Исследование Д.С. Суханова и М.Г. Романцова показало, что уровень ЩФ изначально и на протяжении курса терапии у больных с туберкулезом, получавших Ремаксол, существенно не менялся (исходно –  $70,8 \pm 7,4$  Ед/л, по окончании терапии –  $68,7 \pm 7,2$  Ед/л), при этом повышение ее уровня до начала терапии отмечено в 3,2% случаев, однако уже к середине терапии показатель находился в пределах нормы [22].

### Общий билирубин

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом по окончании терапии повышенный уровень ОБ сохранялся в 6,7% случаев в группе, получавшей Ремаксол, и в 6,7% случаев в группе сравнения. Исходно гипербилирубинемия наблюдалась у 22,2% пациентов в группе Ремаксола и у 13,3% в группе сравнения [11].

В публикации Д.А. Бондаренко и соавт. отмечалось, что у пациентов с раком яичников наблюдались статистически значимые различия в показателях, связанных с уровнем ОБ. В частности, введение Ремаксола приводило к увеличению концентрации последнего на 26,3% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. после проведения предоперационной подготовки на 1-м и 2-м этапах исследования различия по показателю ОБ в подгруппе с введением Ремаксола в послеоперационном периоде и подгруппе без введения Ремаксола у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией по сравнению с контрольной

группой были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). После назначения Ремаксола наблюдали значимое снижение показателя с  $16,4 \pm 1,3$  до  $8,7 \pm 1,4$ . В подгруппе без Ремаксола снижения не было получено (динамика 2–5-го этапов:  $17,2 \pm 1,8$  –  $18,1 \pm 1,8$ ). Различия между подгруппами на последних этапах исследования были статистически значимы, что подтверждает положительное влияние Ремаксола на пациентов в составе предоперационной подготовки [13].

А.И. Горощко и соавт. отмечали, что на 11-й день лечения пациентов с туберкулезом уровень ОБ был значимо ниже: на 34,2% в группе, получавшей адеметионин ( $p < 0,05$ ), и на 36,7% в группе, получавшей Ремаксол ( $p < 0,05$ ) [15].

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. наблюдался умеренный рост значения ОБ у пациентов с онкологическим заболеванием. При этом у пациентов, получавших Ремаксол, его повышение достигало  $13,63 \pm 4,52$  (исходно –  $11,49 \pm 4,02$ ), а в группе, получавшей фосфолипиды, (исходно –  $12,34 \pm 3,98$ ) и контрольной группе (исходно –  $12,05 \pm 4,48$ ) фиксировался более выраженный рост показателя – до  $14,01 \pm 5,36$  и  $15,81 \pm 7,06$  соответственно [16].

А.В. Мордык и соавт. было проанализировано влияние лечения Ремаксолом на уровень ОБ у пациентов с активным туберкулезом легких. В исследуемой выборке выделялись 2 группы: группа 1 состояла из больных, в анамнезе которых не было указаний на наличие вирусного гепатита В или С и ВИЧ-инфекции, в то время как группа 2 включала пациентов с указанными заболеваниями. Результаты показали, что после курса лечения Ремаксолом уровень ОБ в группе 1 уменьшился в 3,8 раза ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона), тогда как в контрольной группе – в 3,3 раза ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) [19].

В публикации Д.С. Суханова и М.Г. Романцова была проанализирована частота гипербилирубинемии у пациентов с легочным туберкулезом до начала терапии. В основной группе данный синдром наблюдался у 9,7% обследованных, в то время как в группе Ремаксола этот показатель составил 3,2%. По завершении курса лечения с применением препарата частота гипербилирубинемии снизилась до 6,6% [22].

### Прямой билирубин

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с легочным туберкулезом по окончании терапии тенденция к снижению уровня ПБ отмечалась во всех случаях, однако нормализация уровня регистрировалась только у 11,1, 15,6 и 4,4% в группах, получавших Реамберин, Ремаксол и р-р глюкозы 5% соответственно [11].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. с участием беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией после проведения предоперационной терапии уровень билирубина (как общего, так и прямого) в подгруппе 1 основной группы на 2-м и 3-м этапах исследования демонстрировал тенденцию к снижению. Однако различия между аналогичными показателями контрольной группы оставались статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). После назначения Ремаксола у пациенток подгруппы 1 на 5-е сут. после операции было зафиксировано снижение параметра ПБ с  $8,4 \pm 0,8$  моль/л (перед операцией) до  $1,3 \pm 0,7$  моль/л ( $p > 0,05$ ). В то же

<sup>4</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

время в подгруппе 2 основной группы регистрировалось значимое повышение значения данного показателя – с  $8,2 \pm 1,3$  моль/л до  $10,8 \pm 1,6$  моль/л ( $p < 0,01$ ) [13].

В публикации А.И. Горошо и соавт. представлены данные о снижении концентрации ПБ у пациентов с туберкулезом легких под влиянием адеметионина и Ремаксола. Концентрация ПБ в группах, получавших эти препараты, была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) на 32,5 и 35,0% соответственно.

В исследовании В.Г. Черенкова и соавт. отмечено увеличение показателя ПБ к 11-м сут. терапии во всех исследуемых группах онкологических больных, при этом в группе, получавшей Ремаксол, рост был меньше –  $2,48 \pm 1,71$  (исходно –  $2,15 \pm 1,69$ ), чем в группе фосфолипидов  $2,72 \pm 1,73$  (исходно –  $2,35 \pm 1,44$ ) и контрольной группе  $3,15 \pm 2,50$  (исходно –  $2,30 \pm 1,49$ ) [16].

А.В. Мордык и соавт. провели исследование с участием пациентов с активным туберкулезом легких, разделенных на 2 группы: группа 1 состояла из больных, в анамнезе которых не было указаний на наличие вирусного гепатита В или С и ВИЧ-инфекции, в то время как группа 2 включала пациентов с указанными заболеваниями. На 7-й день введения Ремаксола было зафиксировано более выраженное снижение уровня ПБ – до  $2,15$  и  $4,3$  мкмоль/л соответственно (при исходных значениях  $11,9$  и  $18,8$  мкмоль/л). В группе сравнения уровень ПБ составил  $2,0$  мкмоль/л при исходном значении  $11,4$  мкмоль/л [19].

В исследовании Д.С. Суханова и М.Г. Романцова до начала терапии у больных основной группы с туберкулезом легких увеличение в  $1,3$  раза ( $4,28 \pm 0,5$  мкмоль/л) концентрации ПБ отмечено в 32,3% случаев, а у пациентов подгруппы 1 с сопутствующим вирусным гепатитом С – в 6,5% случаев. По окончании терапии снижение показателя до  $2,98 \pm 0,25$  мкмоль/л отмечалось у 80,0% больных основной группы и у 20,0% больных подгруппы 1 ( $3,11 \pm 0,32$  мкмоль/л) – на 36,4% от исходной величины. Нормализация показателя наблюдалась у 42,0% пациентов с гипербилирубинемией [22].

### Непрямой билирубин

Динамика значений НПБ в исследовании В.Г. Черенкова и соавт. у онкологических пациентов продемонстрировала корреляцию с уровнями ОБ и характеризовалась умеренным увеличением к 11-му дню терапии в группе Ремаксола – до  $11,14 \pm 4,20$  мкмоль/л (исходный уровень составил  $9,40 \pm 3,81$  мкмоль/л). В то же время в группе, получавших фосфолипиды (исходный уровень –  $9,99 \pm 3,31$  мкмоль/л), и контрольной группе (исходный уровень –  $10,06 \pm 4,40$  мкмоль/л) наблюдался более выраженный рост показателя – до  $11,15 \pm 4,48$  и  $13,39 \pm 8,26$  мкмоль/л соответственно [16].

### Гамма-глутамилтрансфераза

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. у пациентов с туберкулезом органов дыхания на фоне приема адеметионина уровень ГГТ снижался в 2–2,8 раза быстрее, чем в группах Ремаксола и Реамберина ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе (р-р глюкозы 5%) изменений показателя не

регистрировалось. По окончании терапии уменьшение ГГТ наблюдалось у 26,7, 31,1 и 35,6% в группах Реамберина, Ремаксола и адеметионина. При этом референсные значения были достигнуты у 13,3, 22,2 и 35,6% соответственно [11].

В исследовании NCT05789797<sup>5</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»») также было отмечено более выраженное снижение ГГТ при приеме адеметионина по сравнению с Ремаксолом у пациентов с онкологией. Динамика изменений на 2-м и 3-м визитах была статистически значима по сравнению с 1-м визитом.

В.Г. Черенков и соавт. отмечали более быстрое снижение ГГТ у пациентов с онкологией при терапии Ремаксолом по сравнению с группой, получавшей фосфолипиды, и контрольной группой на фоне ПХТ. В группе Ремаксола на 11-е сут. терапии уровень ГГТ был  $31,03 \pm 10,51$  (исходно –  $34,07 \pm 15,57$ ), в группе фосфолипидов –  $50,40 \pm 24,14$  (исходно –  $47,18 \pm 20,8$ ), в контрольной группе –  $51,40 \pm 25,34$  (исходно –  $47,18 \pm 21,81$ ) [16].

Исследование Д.С. Суханова и М.Г. Романцова показало, что у 63,3% пациентов с туберкулезом органов дыхания (основная группа) на фоне приема Ремаксола показатель снизился на 28,1% от исходного уровня, а у 71,4% больных из подгруппы с туберкулезом и ХВГС – на 23,0%. При этом авторы отмечали снижение ГГТ во всех группах, однако интенсивнее этот процесс происходил в подгруппе с изолированным ЛПП по сравнению с основной группой и подгруппой с ХВГС – в 4,6 раза [22].

### Общий белок

Д.А. Бондаренко и соавт. в исследовании с участием пациенток с раком яичников измеряли концентрацию общего белка до и после ПХТ. При оценке показателя до лечения не выявлено статистически значимых различий между контрольной и экспериментальной группами (Ремаксол). На 5-е сут. лечения у пациенток, получавших Ремаксол в качестве сопроводительной терапии, отмечено увеличение уровня общего белка на 2,4% по сравнению с контрольной группой, однако различия были статистически незначимы [12].

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. у беременных пациенток с ВИЧ-инфекцией концентрация общего белка в подгруппе 1 (специфическая предоперационная терапия с Ремаксолом) исходно была  $53,2 \pm 6,7$  ( $p < 0,01$ ), а на 5-е сут. после операции –  $61,8 \pm 7,1$  ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 (специфическая предоперационная терапия без Ремаксола) –  $53,7 \pm 2,9$  ( $p < 0,01$ ) и  $50,2 \pm 6,3$  ( $p < 0,01$ ), в группе 2 (без специфической предоперационной терапии) –  $63,6 \pm 6,3$  и  $63,1 \pm 4,2$  ( $p > 0,05$ ) соответственно. Введение Ремаксола способствовало увеличению концентрации общего белка и приближало показатель к референсным значениям [13].

А.И. Горошко и соавт. отмечали снижение концентрации общего белка во всех группах пациентов с туберкулезом органов дыхания на 11-й день лечения. Так, в группе Ремаксола показатель уменьшился с  $74,6$  [71,3; 78,5] до  $74,2$  [71,8; 76,5], в группе адеметионина – с  $75,0$  [72,5; 79,3] до  $73,7$  [70,8; 77,0], в контрольной

<sup>5</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

группе – с 78,0 [74,7; 80,9] до 70,4 [68,8; 74,0] [15], однако полученные данные не имели статистической значимости.

В исследовании, проведенном В.Г. Черенковым и соавт., было зафиксировано снижение концентрации общего белка у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии фосфолипидами и в контрольной группе. В то же время в группе, получавшей Ремаксол, на 6-е сут. терапии наблюдалось незначительное снижение концентрации общего белка – до  $71,11 \pm 5,23$  (исходное значение –  $71,25 \pm 5,53$ ). Однако к 11-м сут. наблюдения отмечено повышение уровня общего белка до  $73,70 \pm 5,20$  [16].

### Альбумин

В исследовании Д.А. Бондаренко и соавт. у пациенток с раком яичников в группе, где ПХТ была дополнена внутривенным капельным введением раствора Ремаксола, уровень альбумина на 5-е сут. терапии составил  $46,4 \pm 2,8$  г/л (при исходных значениях показателя  $43,4 \pm 2,5$  г/л). При этом в группе, где была проведена только ПХТ, уровень альбумина снизился с  $43,0 \pm 3,1$  г/л до  $41,5 \pm 3,6$  г/л на 5-е сут. терапии [12].

Исследование, проведенное В.Г. Черенковыми соавт., продемонстрировало, что у онкологических пациентов, проходивших химиотерапию (ПХТ) и получавших Ремаксол, уровень альбумина увеличился с исходных  $38,09 \pm 3,89$  г/л до  $38,51 \pm 4,00$  г/л на 11-й день терапии. В отличие от этого, в группе, получавшей фосфолипиды, и в контрольной группе, уровень альбумина снизился до  $27,57 \pm 13,13$  г/л и  $21,58 \pm 18,28$  г/л соответственно (при исходных значениях  $39,97 \pm 2,83$  г/л и  $29,84 \pm 6,00$  г/л). Эти показатели оказались ниже нижней границы нормы для уровня альбумина у взрослых [16].

### Показатели гемостаза: протромбиновое время и фибриноген

В исследовании Е.М. Шифмана и соавт. у ВИЧ-инфицированных беременных, получавших антиретровирусную терапию, было выявлено, что в группе пациенток, дополнительно получавших Ремаксол, протромбиновое время (ПВ) снизилось с исходных  $14,8 \pm 1,2$  сек ( $p < 0,01$ ) до  $12,7 \pm 1,6$  сек ( $p > 0,05$ ) на 5-е сут. после операции. В то же время у пациенток, получавших только антиретровирусную терапию, наблюдался рост ПВ с  $14,5 \pm 0,9$  сек ( $p < 0,01$ ) до  $15,1 \pm 2,1$  сек ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе с физиологическим течением беременности значимых изменений ПВ не отмечалось: исходные значения составляли  $12,2 \pm 0,9$  сек, а на 5-е сут. после операции –  $12,5 \pm 0,8$  сек ( $p > 0,05$ ). При введении Ремаксола дополнительно к антиретровирусной терапии уровень фибриногена вырос – от исходных значений  $1,9 \pm 0,37$  ( $p < 0,01$ ) до  $4,1 \pm 0,53$  ( $p < 0,01$ ) на 5-е сут. после операции. При этом в группе, где лечение включало только антиретровирусную терапию, фибриноген значимо не изменился (исходные значения –  $2,1 \pm 0,31$ , на 5-е сут. после операции –  $2,0 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ )), как и у пациенток контрольной группы (исходные значения –  $4,3 \pm 0,71$ , на 5-е сут. после операции –  $4,4 \pm 0,95$  ( $p > 0,05$ )) [13].

### Шкала ECOG

Шкала ECOG была разработана Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний (англ. Eastern Cooperative Oncology Group) и является пятибалльной шкалой, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного. Балльная шкала предполагает оценивание результатов от 0 до 4, где 0 означает полную активность пациента (как до заболевания), что соответствует 90–100% по шкале Карновского, а 4 балла отражают состояние полной неспособности к самообслуживанию, когда пациент прикован к постели или креслу, что соответствует 10–20% по шкале Карновского [24, 25]. В исследовании NCT05789797<sup>6</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»») было показано, что у онкологических пациентов, получавших Ремаксол, к 4-му визиту доля пациентов, достигших 0 баллов по шкале ECOG, была выше, чем в группе, получавшей адеметионин (9,79% против 1,99%,  $p < 0,05$ ).

В исследовании О.М. Конопацковой и С.В. Аверьяновой также у пациентов с онкологией была выявлена общая положительная динамика, более выраженная у больных с раком молочной железы, получавших Ремаксол: 0 баллов по шкале ECOG было зафиксировано у 90 (60%) больных, в то время как в группе 2 – только у 71 (47,4%), 1 балл отмечен только у 29,7% (44 пациентки) в группе 1 и у 42,2% (63 пациентки) в группе 2 [17]. В другом исследовании тех же авторов анализ показателей качества жизни больных выявил более благоприятные результаты в группе, получавшей Ремаксол: 0–1 балл был зарегистрирован у 79,7%, в то время как в группе 2 (контрольной) – у 65,1% больных [18].

### Шкала Карновского

Шкала Карновского (Karnovsky Performance Scale) оценивает общее состояние пациента 16 лет и старше и является модификацией шкалы Ланского (Lansky Performance Scale), которая используется для оценки состояния пациентов младше 16 лет. Шкала Карновского является процентной (от 10 до 100%): до 40% – требуется госпитализация (пациент не способен к самообслуживанию, возможна быстрая прогрессия заболевания), 50–70% – утрата трудоспособности (пациент может проживать в домашних условиях и способен к частичному самообслуживанию, уход требуется в различном объеме), 80–100% – нормальная ежедневная активность (медицинская помощь не требуется) [25]. Исследование NCT05789797<sup>7</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»») показало, что по шкале Карновского на 2-м визите среднее улучшение составило 3,55 и 2,52%, на 3-м визите – 6,23 и 6,35%, к 4-му визиту – 5,07 и 4,41% от исходного уровня в группах Ремаксола и адеметионина соответственно.

### Шкала CTCAE

Общие критерии токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) оцениваются по шкале, где

<sup>6</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.  
<sup>7</sup> Ibid.

представлено 5 степеней гепатотоксичности: I – легкая степень без симптомов или со слабо выраженными симптомами, вмешательство не показано; II – умеренная степень, показано минимальное вмешательство; III – тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но не представляющие непосредственной угрозы для жизни, показана госпитализация; IV – опасные для жизни последствия, показано срочное вмешательство; V – смерть, связанная с нежелательными явлениями. Данная шкала оценивает степень выраженности побочных эффектов лекарственного или/и химиолучевого лечения и учитывает осложнения со стороны системы крови, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны ЖКТ, общие нарушения, иммунологические, ятрогенные повреждения, изменение лабораторных и других измеримых показателей, а также изменения со стороны мочевыделительной системы<sup>8</sup>. По результатам исследования NCT05789797<sup>9</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») отмечено, что на 1-м визите 1 доля пациентов со степенью I по трем и более показателям составила 12,22% в группе Ремаксола и 19,57% в группе адеметионина, на 3-м визите – 48,57 и 55,22%, на 4-м визите – 53,01 и 50,00% соответственно. Степень IV как минимум по трем из пяти показателей не была зарегистрирована ни у одного пациента ни на одном из визитов.

#### Шкала Шапошникова

Шкала гепатотоксичности Шапошникова, применяемая, в частности, в контексте мониторинга гепатотоксического эффекта при проведении химиотерапевтических процедур у онкологических пациентов, позволяет провести оценку по трем основным показателям: АЛТ, ЩФ и билирубин. Степень гепатотоксичности оценивается в баллах: степень 0 – 0–3 балла, степень I – 3–8 баллов, степень II – 9–14 баллов, степень III – 15–20 баллов, степень IV – 21–25 баллов. При этом оценка в баллах производится с учетом превышения нормы в разы [26].

Результаты терапии в исследовании NCT05789797<sup>10</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») продемонстрировали, что средние значения суммарных баллов по шкале гепатотоксичности Шапошникова на 3-м визите уменьшились на 5,02 и 5,40 в группах Ремаксола и адеметионина соответственно, без значимых различий между группами ( $p \geq 0,05$ ).

#### Оценка безопасности

Оценка безопасности применения препарата Ремаксол была проведена в 3 исследованиях, включенных в обзор. В работе Е.М. Шифмана и соавт. у 4 из 81 пациента ( $4,94\% \pm 3,8$ ) отмечались НЛР [13]. В исследовании NCT05789797<sup>11</sup> (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») зафиксировано 6 случаев НЛР у 6 пациентов, однако все они характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. В то же время в работе О.М. Конопацковой

и С.В. Аверьяновой НЛР при применении Ремаксола не выявлено [17]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о высокой безопасности использования Ремаксола в клинической практике.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате применения методологии систематического обзора для оценки эффективности и безопасности сукцинатсодержащих препаратов – Ремаксола и Реамберина – в качестве гепатотропных средств при ЛПП было отобрано 13 полнотекстовых статей, соответствующих критериям PRISMA 2020. Это позволило осуществить системный поиск и детальное описание результатов в соответствии с международными рекомендациями. Кроме того, отсутствие временных ограничений в протоколе исследования дало возможность включить в обзор наиболее современные клинические испытания, что значительно обогатило анализ и повысило его актуальность.

Анализ публикаций, включенных в обзор, продемонстрировал, что Ремаксол и, в меньшей степени, Реамберин во всех исследованиях способствовали снижению уровня таких лабораторных показателей повреждения печени, как АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ и ГГТ, что подчеркивает их потенциал в клинической практике.

Недостатком проведенного анализа является ограниченное количество исследований, в которых использовались шкалы Шапошникова, Карновского, CTCAE и ECOG, а также оценивался такой показатель, как альбумин. Это существенно затрудняло обобщение и интерпретацию полученных результатов. Тем не менее Ремаксол продемонстрировал значительное улучшение общего состояния онкологических пациентов по шкале ECOG и способствовал увеличению их активности по шкале Карновского. Кроме того, препарат значимо снижал гепатотоксическое воздействие химиотерапии по шкалам Шапошникова и CTCAE.

Тем не менее проведение метаанализа в данном исследовании не представляется возможным ввиду значительной гетерогенности исходных данных. Разнородность методологических подходов (дизайна), различия в характеристиках исследуемых популяций и неоднородность оценочных критериев существенно затрудняют объединение результатов в единую статистическую модель.

По результатам большинства клинических исследований можно сделать вывод о том, что применение Ремаксола и Реамберина является безопасным. Эти препараты целесообразно назначать при ЛПП, поскольку они способствуют снижению уровня маркеров гепатотоксичности у пациентов. Данные результаты подчеркивают важность использования этих средств в клинической практике для улучшения состояния больных с печеночной дисфункцией на фоне ЛПП.



<sup>8</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Available at: [https://pcrresearch.org/wp-content/uploads/2018/12/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://pcrresearch.org/wp-content/uploads/2018/12/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

<sup>9</sup> Remaxol® in Patients with Drug-induced Liver Injuries During Cancer Chemotherapy. NCT05789797. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789797?term=Remaxol&rank=3>.

<sup>10</sup> Ibid.

<sup>11</sup> Ibid.



# Список литературы / References

- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>.
- Полунина ТЕ, Маев ИВ. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2008;(1):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxdxnp>.
- Полунина ТЕ, Маев ИВ. Drug-induced hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2008;(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxdxnp>.
- Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
- Ivashkin VT, Baranovskiy AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
- Ильченко ЛЮ, Оковитый СВ. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(3):8–18. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
- Ilchenko LYU, Okovityi SV. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2016;6(3):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
- Суханов ДС, Оковитый СВ, Яблонский ПК, Виноградова ТИ, Павлова МВ. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(5-6):41–52. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
- Sukhanov DS, Okovityi SV, Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Pavlova MV. Hepatotrophic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2012;57(5-6):41–52. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
- Оковитый СВ, Суханов ДС, Заплутанов ВА, Смагина АН. Антигипоксанта в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63–68. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/puhhaz>.
- Okovity SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in current clinical practice. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(9):63–68. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/puhhaz>.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- Суханов ДС, Павлова МВ, Яблонский ПК, Виноградова ТИ. Сравнительная эффективность клинического применения Реамберина, Ремаксала и Адеметинона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(1-2):13–18. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/470>.
- Sukhanov DS, Pavlova MV, Yablonskiy PK, Vinogradova TI. Comparative Efficacy of Clinical Use of Reamberin, Remaxol and Ademetionine in Patients with Tuberculosis of the Respiratory Organs and Liver Drug-Injury. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(1-2):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/470>.
- Бондаренко ДА, Смирнов ДВ, Симонова НВ, Доровских ВА. Опыт применения ремаксала при полихимиотерапии рака яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):39–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906139>.
- Bondarenko DA, Smirnov DV, Simonova NV, Dorovskikh VA. Experience with remaxol in the polychemotherapy of ovarian cancer. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906139>.
- Шифман ЕМ, Хуторская НН, Кругова ЛВ, Вартанов ВЯ, Ягудина НИ, Антонова ЖЛ, Константинова НА. Гепатопротекторная терапия у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2012;(1-2):35–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rlnwbp>.
- Shifman EM, Khutorskaya NN, Krugova LV, Vartanov VYA, Yagudina NI, Antonova JL, Konstantinova NA. Hepatoprotective therapy in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral drugs. *Tolyatinskiy Meditsinskiy Konsilium*. 2012;(1-2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rlnwbp25353>.
- Суханов ДС. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксала и адеметинона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Терапевтический архив*. 2012;84(11):26–29. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31110>.
- Sukhanov DS. Effectiveness of the hepatoprotective activity of reamberine, remaxol, and ademetionine and risk assessment in their use in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Tерапевтический Архив*. 2012;84(11):26–29. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31110>.
- Горошко АИ, Шелкунов АИ, Симонова НВ. Клиническая эффективность ремаксала для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2025;88(3):22–28. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28>.
- Goroshko AI, Shchelkunov AI, Simonova NV. Clinical efficacy of remaxol in the prevention of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis chemotherapy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2025;88(3):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28>.
- Черенков ВГ, Петров АБ, Васильева ТМ, Строженков ММ. Возможности ремаксала для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3):369–374. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rcbjfp>.
- Cherenkov VG, Petrov AB, Vasilieva TM, Strozhenkov MM. Possibilities of remaxol in prevention of toxic hepatitis during chemotherapy for cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2013;59(3):369–374. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rcbjfp>.
- Копопаткова ОМ, Аверьянова СВ. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;(1):42–46. <https://doi.org/10.17116/onkolog2016142-46>.
- Konopatskova OM, Averyanova SV. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2016142-46>.
- Копопаткова ОМ, Аверьянова СВ. Применение Ремаксала при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–37. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154635-37>.
- Konopatskova OM, Averyanova SV. Use of remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20154635-37>.
- Мордык АВ, Иванова ОГ, Нагибина ЛА, Ситникова СВ, Марьехина ОА. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(9):47–53. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/796>.
- Mordyk AV, Ivanova OG, Nagibina LA, Sitnikova SV, Marekhina OA. Drug-induced liver lesions and their management in the manifestations of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(9):47–53. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/796>.
- Суханов ДС. Антиоксидантные свойства ремаксала, реамберина и адеметинона при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):45–48. Режим доступа: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/64>.
- Sukhanov DS. Antioxidant properties of remaxol, reamberin, and ademetionine in patients with drug-induced liver injury on the background of antituberculous therapy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2013;76(4):45–48. (In Russ.) Available at: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/64>.
- Суханов ДС, Александрова ЛН, Саватеева ТН, Лазаренко ЛЛ, Коваленко АЛ, Романцов МГ. Коррекция цитолиза сукцинат содержащими препаратами при «лекарственных» поражениях печени. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2007;8(3):194–195. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ntjswx>.
- Sukhanov DS, Aleksandrova LN, Savateeva TN, Lazarenko LL, Kovalenko AL, Romantsov MG. Cytolysis correction by succinate-containing drugs in medicinal lesions of the liver. *Vestnik Sankt-Petersburgskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii im. I.I. Mechnikova*. 2007;8(3):194–195. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ntjswx>.
- Суханов ДС, Романцов МГ. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. *Успехи современного естествознания*. 2008;(10):40–50. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=10692>.
- Sukhanov DS, Romantsov MG. Hepatoprotector effects at liver lesion in respiratory organs tuberculosis patients. 2008;(10):40–50. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=10692>.
- Мазина НК, Мазин ПВ. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата Ремаксала 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>.
- Mazina NK, Mazin PV. Metaanalytic Approach to Evaluate Clinical Effectiveness of Infusion Succinate-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>.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>.
  25. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Oncology*. 1948;1(4):634–656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L).
  26. Максимова ЕВ. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2011;1(16):45–50. Режим доступа: <https://crimtj.ru/Journal.files/16-2011-1/OA-Maksimova-LiverChemotherapy.pdf>.
- Максимова ЕВ. Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2011;1(16):45–50. (In Russ.) Available at: <https://www.crimtj.ru/Journal.files/16-2011-1/OA-Maksimova-LiverChemotherapy.pdf>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Оковитый  
 Концепция и дизайн исследования – С.В. Оковитый  
 Написание текста – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва  
 Сбор и обработка материала – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва  
 Обзор литературы – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва  
 Анализ материала – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва  
 Статистическая обработка – Е.К. Красова, Е.А. Ковалёва  
 Редактирование – С.В. Оковитый  
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Оковитый

### Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey V. Okovityi  
 Study concept and design – Sergey V. Okovityi  
 Text development – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva  
 Collection and processing of material – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva  
 Literature review – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva  
 Analysis of the material – Elena K. Krasova, Eva A. Kovaleva  
 Editing – Sergey V. Okovityi  
 Approval of the final version of the article – Sergey V. Okovityi

### Информация об авторах:

**Красова Елена Константиновна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, младший научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; [elena.krasova@spcru.ru](mailto:elena.krasova@spcru.ru)  
**Ковалёва Ева Александровна**, аспирант, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; [eva.kovaleva@spcru.ru](mailto:eva.kovaleva@spcru.ru)  
**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; [Sergey.Okovityi@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovityi@pharminnotech.com)

### Information about the authors:

**Elena K. Krasova**, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Junior Researcher of the Department of Science and Training of Research and Teaching Personnel, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; [elena.krasova@spcru.ru](mailto:elena.krasova@spcru.ru)  
**Eva A. Kovaleva**, Postgraduate Student, Senior Lecturer at the Department of Pharmacy Management and Economics, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; [eva.kovaleva@spcru.ru](mailto:eva.kovaleva@spcru.ru)  
**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 Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; [Sergey.Okovityi@pharminnotech.com](mailto:Sergey.Okovityi@pharminnotech.com)

## Новый взгляд на классификацию желчнокаменной болезни

С.Н. Мехтиев<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru)

О.А. Мехтиева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru)

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

### Резюме

Учитывая новые возможности диагностики с применением эндюльтрасонографии, авторы предлагают дополнить дефиницию «желчнокаменная болезнь» (ЖКБ), а именно рассматривать ее как хроническое заболевание гепатобилиарной системы, при котором наблюдается образование не только камней в желчных путях, но и микрохолелитиаза (микрохолецисто- и/или микрохоledochoлитиаза), а также билиарного сладжа. В статье обсуждается проект новой классификации ЖКБ, критерии диагностики, особенности клинического течения различных стадий ЖКБ. Одним из перспективных подходов в лечении ЖКБ, который позволяет уменьшить риск прогрессирования и развития осложнений заболевания на всех его стадиях, а также после холецистэктомии, является применение фиксированной комбинации глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислоты. На основании анализа имеющихся научных публикаций и собственного клинического опыта в данной проблемной статье обсуждается проект новой классификации ЖКБ, основанный на новых методах диагностики, который предлагается для рассмотрения специалистам терапевтического и хирургического профиля. В работе представлены критерии диагностики, особенности клинического течения различных стадий ЖКБ и обращается внимание на то, что уже при ЖКБ I стадии возможно развитие таких осложнений, как острый панкреатит и холангит. Дополнительно рассматривается вопрос внесения в классификацию ЖКБ раздела по различным состояниям после холецистэктомии. В статье приведены принципы фармакотерапии ЖКБ, основанные на патогенетических механизмах развития заболевания. Универсальным комбинированным препаратом является урсодезоксихолевая кислота, действие которой потенцируется при добавлении к ней глицирризиновой кислоты. Усовершенствование классификации ЖКБ, в т. ч. ее I стадии и состояния после холецистэктомии, необходимо для изучения особенностей клинической картины, прогноза в отношении формирования конкрементов и рисков осложнений, а также оптимизации лечебной тактики.

**Ключевые слова:** микрохолелитиаз, билиарный сладж, острый идиопатический панкреатит, эндюльтрасонография, холецистэктомия, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота

**Для цитирования:** Мехтиев СН, Мехтиева ОА. Новый взгляд на классификацию желчнокаменной болезни. *Медицинский совет*. 2025;19(15):118–125. <https://doi.org/10.21518/ms2025-370>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A new look at the classification of gallstone disease

Sabir N. Mekhtiev<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru)

Olga A. Mekhtieva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru)

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> Gastroenterological Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

### Abstract

Given the new diagnostic possibilities using endoultasonography, the authors propose to supplement the definition of “gallstone disease” (GSD), i.e. to consider it as a chronic hepatobiliary disease, in which not only stones, but also microcholelithiasis (microcholecysto- and/or microcholeldocholithiasis), and biliary sludge are forming in the bile ducts. The article discusses a new draft classification of GSD, diagnostic criteria, and features of the clinical course of different stages of GSD. The therapy with a fixed-dose combination of GA and UDCA has become one of the promising approaches to the treatment of GSD, which reduces the risk of progression and complications of the disease at all its stages, as well as after cholecystectomy. Based on the analysis of available research papers and our own clinical experience, this topical article discusses a new draft classification of GSD based on new diagnostic methods, which is proposed for consideration by surgical and non-surgical specialists. The work presents diagnostic criteria, features of the clinical course of different stages of GSD, and points to the fact that complications such as acute pancreatitis and cholangitis may develop even with stage I GSD. Attention was also being given to the question of incorporating a section on different post-cholecystectomy conditions into the classification of GSD. The article presents the principles of pharmacotherapy for GSD based on the pathogenetic mechanisms by which it develops. The ursodeoxycholic acid is a multi-purpose combination drug, whose effect is potentiated by glycyrrhizic acid added to it. Improvement of the classification of GSD, including its stage I and the post-cholecystectomy condition, is needed to study the features of the clinical picture, prognosis for stone formation and the risks for complications, as well as optimization of disease management.

**Keywords:** microcholelithiasis, biliary sludge, acute idiopathic pancreatitis, endoultrasonography, cholecystectomy, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid

**For citation:** Mekhtiev SN, Mekhtieva OA. A new look at the classification of gallstone disease. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(15):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-370>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди взрослого населения составляет 10–15%, при этом ее частота продолжает увеличиваться [1–3]. Наиболее часто клинические проявления ЖКБ диагностируются в возрасте 40–69 лет, причем у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая 30% у лиц пожилого возраста.

По общепринятому определению, ЖКБ (син.: холелитиаз) представляет хроническое заболевание гепатобилиарной системы с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях: в желчном пузыре (ЖП) (холецистолитиаз), в печеночных желчных протоках (внутрипеченочный холелитиаз), в общем желчном протоке (холедохолитиаз) [1–3].

Несмотря на то что ЖКБ известна клиницистам со времен Гипократа (V–IV в. до н. э.), продолжают изучаться проблемы этиологии, патогенеза и лечения этого заболевания.

Важным вопросом с практической точки зрения в построении прогноза клинического течения и лечебной тактики является классификация ЖКБ, которая неоднократно модифицировалась и тем не менее не стала общепринятой для специалистов терапевтического и хирургического профиля. С учетом внедрения в клиническую практику новых методов диагностики представляется целесообразным представить для широкого обсуждения среди врачей-клиницистов проект новой классификации с определением унифицированных критериев диагностики, особенностей клинического течения различных стадий ЖКБ и подходов к их терапии.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЖКБ

В основе ЖКБ лежит нарушение обмена холестерина и/или билирубина, застой желчи, нарушение ее физико-химических свойств и энтерогепатической циркуляции [1]. Существенную роль играет также наличие субклинического воспаления стенки ЖП, приводящее к усугублению расстройств его моторной функции [3].

Поэтому ЖКБ у большинства пациентов развивается вследствие комплексного влияния множества факторов риска:

1. Генетические факторы: семейная предрасположенность увеличивает риск ЖКБ в 4–5 раз. На сегодняшний день раскрыты соматические мутации нескольких генов, предрасполагающие к развитию этого заболевания: гена MDR3 (приводит к нарушению транспорта фосфолипидов в желчь), гена CYP7A1 (приводит к нарушению синтеза желчных кислот из холестерина вследствие

дефицита фермента холестерин-7-гидроксилазы с развитием гиперхолестеринемии и перенасыщением желчи холестерином), гена ABCB4 (приводит к нарушению синтеза фосфолипидов и предрасполагает к развитию рецидивирующего камнеобразования в желчных протоках).

2. Врожденные аномалии развития билиарного тракта.

3. Пол, возраст (женский пол, возраст старше 40 лет).

4. Диетические факторы: высококалорийная диета, бедная растительными волокнами, витамином С, а также с избытком простых углеводов, животных белков, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное полное парентеральное питание.

5. Применение лекарственных препаратов: пероральные контрацептивы, в т. ч. длительная заместительная гормональная терапия в период постменопаузы, фибраты, цефтриаксон, соматостатин, никотиновая кислота.

6. Сопутствующие заболевания и состояния: ожирение, бариатрические вмешательства, сахарный диабет (СД) 2-го типа и инсулинорезистентность, гипотиреоз и гиперпаратиреоз, дислиппротеидемия (гипертриглицеридемия, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, гиперхолестеринемия), цирроз печени, синдром Жильбера, воспалительные заболевания кишечника, функциональные билиарные расстройства (ФБР), хронические запоры, инфекции желчевыводящих путей, билиарные инвазии (описторхоз, лямблиоз, клонорхоз и др.), гемолитические анемии, муковисцидоз, гиподинамия, частые беременности (билиарный сладж встречается у 20–30% беременных).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЖКБ

Методом выбора в диагностике ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в связи с его высокой чувствительностью в выявлении камней в ЖП, безопасностью и широкой доступностью. Данный метод позволяет оценить размер и форму ЖП, наличие перегибов, деформаций, характер содержимого ЖП (билиарный сладж и его вид, камни, их количество и размер), состояние стенки ЖП (при ее утолщении более 4 мм, расслоении требуется исключить острый калькулезный холецистит), размер холедоха (при его расширении более 6 мм необходимо исключить холедохолитиаз, обструкцию сфинктера Одди (СО)), состояние поджелудочной железы, печени и внутрипеченочных желчных протоков. Однако УЗИ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике холедохолитиаза.

В целом визуализация общего желчного протока при обычном УЗИ для диагностики сладжа или микролитиаза обладает низкой чувствительностью (до 55%) и неспецифичностью [4].



С учетом усовершенствования методов диагностики, в частности применения в клинической практике эндоультрасонографии (ЭУС), улучшились возможности верификации изменений реологии желчи, позволяющие выявлять более мелкие по размеру образования [5]. В этой связи появилась новая ЭУС-терминология в виде понятия микрохолелитиаза, включающего микрохолецисто- и микрохоледохолитиаз.

В этой связи ЭУС является более чувствительным методом, чем микроскопическое исследование дуоденальной желчи и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), что позволяет рассматривать метод диагностики билиарного микролитиаза как эталонный [4, 5]. Таким образом, если трансабдоминальное УЗИ малоинформативно, существует необходимость в дальнейшем уточнении диагноза с выполнением эндо-УЗИ. Данный метод является самым высокочувствительным в обнаружении микрохолецисто-холедохолитиаза с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктур холедоха и других органических изменений панкреато-билиарной системы [4–8].

Учитывая новые возможности диагностирования ранних стадий нарушений реологии желчи, авторы считают целесообразным дополнить дефиницию ЖКБ как хроническое заболевание гепатобилиарной системы, при котором наблюдается образование микрохолелитиаза, билиарного сладжа и камней в желчных путях.

Дополнительные (специальные) методы при обследовании пациента с ЖКБ используются только в спорных случаях, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики с органической патологией билиарного тракта, холедохолитиазом, обструкцией или ФБР, при синдроме холестаза. Наиболее эффективным неинвазивным методом диагностики в данном случае является МРХПГ с чувствительностью 85–92% и специфичностью 93–97% [6–10].

Учитывая высокий риск развития осложнений, эндо-скопическая ретроградная холецистопанкреатография (ЭРХПГ) применяется только при обнаружении протоковых нарушений с синдромом холестаза в случае необходимости проведения лечебного вмешательства (сфинктеропапиллотомии, стентирования СО) [1].

КТ-холангиография с введением йодсодержащего контрастного вещества при сопоставлении с МРТ показала чувствительность 88–92% против 88–96% и специфичность 75–92% против 75–100%. При этом в 17% случаев 64-срезовое КТ не выявляет камни желчных протоков и камни в желчевыводящих протоках размером < 5 мм, так же как не визуализирует черные/коричневые пигментные камни [9].

Совершенствование диагностических методов визуализации билиарной системы привело к выявлению новых представлений о видах нарушений реологии желчи и камнеобразования. В этой связи встает необходимость оптимизации классификации ЖКБ и лечебной тактики при разных вариантах этого заболевания, особенно на «докаменной» стадии. Остается важным вопрос о целесообразности и показаниях холецистэктомии (ХЭ), прежде всего при ЖКБ I стадии, в целях профилактики последующих осложнений.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЖКБ

В РФ используется классификация ЖКБ по стадиям, впервые предложенная Х. Мансуровым в 1985 г. и усовершенствованная на основании ультразвуковых критериев А. Ильченко в 2004 г. [3].

- I стадия – начальная (предкаменная).
- II стадия – латентная (бессимптомное камнеоносительство).
- III стадия – клиническая (хронический калькулезный холецистит, желчные колики).
- IV стадия – осложнения.

## I СТАДИЯ ЖКБ

В связи с тем, что общепринятые верифицирующие критерии различных вариантов ЖКБ I стадии отсутствуют, их применение в реальной клинической практике затруднено. Наибольшие сложности вызывает определение и разграничение понятий билиарного сладжа (БС) и микрохолелитиаза. В рамках этих состояний в литературных источниках упоминаются различные термины (типы): «эховзвесь», «микролитиаз», «эхонеоднородная желчь», «сгустки замазкообразной желчи» и др., которые целесообразно рассматривать как отдельные варианты ЖКБ I стадии. Важно четко определить диагностические критерии БС и микрохолелитиаза, т. к. имеются различные представления об этой форме ЖКБ I стадии.

По сути, БС – суспензия лецитин-холестериновых жидких кристаллов моногидрата холестерина или билирубината кальция в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой ЖП. Это слой (осадок) неоднородной желчи в виде единичных или множественных гиперэхогенных частиц, размером до 5 мм, с низкоамплитудным эхосигналом, не дающий акустической тени, который расположен преимущественно в области задней стенки ЖП и смещается при изменении положения тела пациента.

Микрохоледохолитиаз, в свою очередь, представляет собой эхопозитивные камни в ЖП размером ≤ 5 мм с акустической тенью, видимой только при ЭУС.

Порог 5 мм принят целесообразным, т. к. литиаз такого диаметра и меньше не вызывает расширения холедоха при УЗИ, что играет роль ключевого симптома в принятии терапевтических или хирургических решений.

На основании собственного клинического опыта и анализа имеющихся публикаций предлагается выделить в разделе ЖКБ I стадии несколько дополнительных разделов (табл. 1).

Данная детализация нарушений реологии желчи важна для изучения особенностей клинической картины и прогноза в отношении формирования конкрементов и рисков осложнений.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЖКБ I СТАДИИ

При ЖКБ I стадии возможно как разнообразие клинических проявлений, так и отсутствие симптомов. Сложность диагностики на этой стадии ЖКБ связана с тем наличием клинических признаков ФБР, которые проявляются

● **Таблица 1.** Критерии диагностики вариантов желчнокаменной болезни I стадии  
 ● **Table 1.** Diagnostic criteria for stage I gallstone disease variants

Вид нарушений реологии желчи	Характеристика	Верифицирующий метод диагностики
<b>1.1. Билиарный сладж в ЖП и/или в желчных протоках</b>	Единичные или множественные гиперэхогенные частицы в виде осадка в ЖП и/или желчных протоках размером до 5 мм без акустической тени	УЗИ и/или ЭУС
<b>1.2. Микрохолелитиаз</b>		
1.2.1. Микрохолецистолитиаз	Эхопозитивные камни в ЖП размером $\leq 5$ мм с акустической тенью, видимой только при эндосонографии	ЭУС
1.2.2. Микрохоледохолитиаз	Эхопозитивные камни в холедохе размером $\leq 5$ мм с акустической тенью, видимой только при эндосонографии	ЭУС
<b>1.3. Замаскообразная желчь</b>	Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности плохо смещаемых сгустков, не дающих акустической тени, и приводящая к эффекту ослабления ультразвукового сигнала, «слипшийся билиарный сладж»	УЗИ
<b>1.4. Смешанная форма</b>	Сочетание билиарного сладжа с микрохолелитиазом, который может входить в состав сгустка или содержимого ЖП	УЗИ и ЭУС

рецидивирующими болями в эпигастрии и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, правое плечо, горечью во рту, неустойчивым стулом [3, 10, 11].

По результатам имеющихся наблюдений самопроизвольное разрешение I стадии ЖКБ в течение года отмечается у 13–15% пациентов, у 35–40% она сохраняется, а у 50% больных имеет место отрицательная динамика в виде увеличения выраженности нарушений реологии желчи, при этом формирование желчных камней происходит в 8–32% случаев [12, 13]. Следует заметить, что в данных публикациях отсутствуют указания на конкретный вариант предшествующего течения ЖКБ I стадии.

При этом необходимо отметить, что уже на этой стадии возможно развитие таких грозных осложнений, как острый панкреатит (ОП) и холангит. Однако до сих пор остается до конца не ясным вопрос, при каком сочетании факторов риска и варианте ЖКБ I стадии это происходит наиболее часто [4].

По мнению ряда исследователей, причиной идиопатического панкреатита в 75% случаев является I стадия ЖКБ без уточнения ее формы. По данным других специалистов, билиарная этиология может быть причиной неясного (идиопатического) ОП не более чем в 30% случаев [4]. Ретроспективный анализ показывает отсутствие различий в тяжести ОП, вызванного БС, микрохолелитиазом или

конкрементами. Это указывает на то, что патофизиологический риск докамменных изменений реологии желчи в отношении ОП может быть не менее значимым, чем у желчных конкрементов.

Важно заметить, что последний метаанализ пациентов с идиопатическим ОП на фоне I стадии ЖКБ более чем в 80% случаев выявил трансформацию в желчные камни в течение последующих 6 мес. [4].

Таким образом, предлагается пересмотреть варианты последовательного течения ЖКБ I стадии с точки зрения риска ОП с возможностью прогрессирования сразу до IV (осложненной) стадии ЖКБ (рис. 1).

На сегодняшний день мы не можем различать те формы ЖКБ I стадии, которые приводят или не приводят к камнеобразованию и ОП, поэтому лечение всех вариантов начальных (докамменных) изменений реологии желчи является актуальной задачей современной билиалогии.

## ПРИНЦИПЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА ПРИ I СТАДИИ ЖКБ

При обнаружении ЖКБ I стадии в диагнозе целесообразно уточнить вид нарушений реологии желчи. При условии отсутствия структурных изменений стенки ЖП диагноз ЖКБ не исключает диагноз ФБР. Дополнительно рекомендуется указывать наличие деформаций ЖП (перегибы шейки, тела), другие изменения ЖП (аденомиоматоз, полипы).

В случае развития осложнений в виде ОП и холангита ЖКБ определяется как IV стадия, указывается дата осложнения и эндоскопические или хирургические лечебные мероприятия в случае их выполнения.

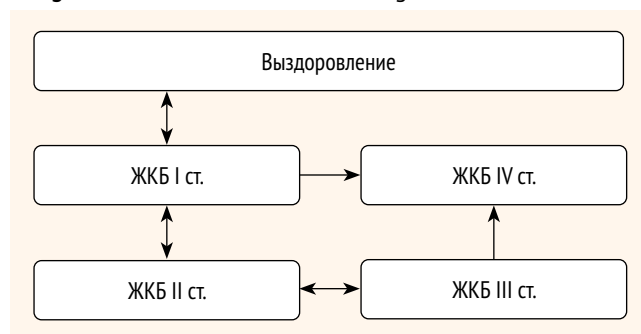
Примеры формулировки диагноза при ЖКБ I стадии:

■ ЖКБ I стадии. Билиарный сладж в желчном пузыре. Функциональное расстройство желчного пузыря по гипомоторному типу (ФВ ЖП 32%). Деформация желчного пузыря (перегиб шейки).

■ ЖКБ IV стадии. Микрохоледохолитиаз. Атака острого панкреатита от 11.07.2024 г. Сфинктеропапиллотомия от 12.07.2024 г.

● **Рисунок 1.** Варианты клинического течения желчнокаменной болезни

● **Figure 1.** Clinical course variants in gallstone disease



## II СТАДИЯ ЖКБ

При II стадии ЖКБ основной проблемой является принцип формулировки диагноза и трактовка симптомов специалистами терапевтического и хирургического профиля. Так, установленным фактом является то, что единственным клиническим проявлением камней в желчевыводящей системе является желчная колика, а все симптомы билиарной диспепсии относятся к ФБР. Для специалиста хирургического профиля в 90% случаев камни являются показанием к операции.

Пример формулировки диагноза при ЖКБ II стадии:

■ ЖКБ II стадии. Холециститиаз. Смещаемые конкременты в желчном пузыре 7 и 10 мм. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди, холедох – 7 мм.

Основным методом верификации предлагается УЗИ, но в случаях необъяснимой клинической симптоматики, а именно билиарной боли, и неэффективности терапии возможно проведение ЭУС, которое входит в стандарты диагностики ФБР.

## III СТАДИЯ ЖКБ

Сложность ведения пациентов с III стадией ЖКБ также состоит в унификации терапевтического и хирургического подхода к проблеме. Так, данная стадия заболевания может иметь стадию обострения в виде желчной колики, которая трактуется как обострение хронического калькулезного холецистита, и стадию ремиссии, когда активная симптоматика отсутствует, но могут присутствовать симптомы билиарной диспепсии, относящиеся к ФБР. Указание наличия ФБР при формулировке диагноза ЖКБ III стадии является дискуссионным.

Отличием от II стадии является сам факт желчной колики в анамнезе. При этом маршрутизация пациента от терапевта к хирургу для плановой операции определяется наличием второй колики. В реальной клинической практике в большинстве случаев пациент уже после первой колики должен проходить плановую подготовку к оперативному лечению.

Пример формулировки диагноза при ЖКБ III стадии:

■ ЖКБ III стадии. Хронический калькулезный холецистит, обострение. Смещаемый конкремент в желчном пузыре 10 мм. Желчная колика от 20.10.2024 г.

■ ЖКБ III стадии. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Смещаемый конкремент в желчном пузыре 10 мм. Желчная колика от 17.10.2024 г. Функциональное расстройство желчного пузыря по гипомоторному типу (ФВ ЖП 28%).

Основным методом верификации предлагается УЗИ.

## ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ

Важным замечанием является то, что после удаления ЖП у пациента с ЖКБ общепринятой является формулировка диагноза «ЖКБ, холецистэктомия» от 01.01.2021 г. При этом следует заметить, что данный вариант диагноза в имеющейся классификации отсутствует.

Много споров также возникает по поводу критериев диагноза постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). По сути, для специалиста хирургического профиля любые симптомы, возникающие или сохранившиеся у пациента после ХЭ, являются проявлением ПХЭС. Тогда как с гастроэнтерологической точки зрения возникающие функциональные нарушения, например расширение холедоха, следует отнести к ФБР. По мнению авторов, к ПХЭС следует отнести все хирургические погрешности и последствия операции, а именно стриктуры холедоха, большую культю ЖП, длинную культю желчного протока, стеноз большого дуоденального сосочка (БДС). Этот список может быть продолжен при доработке данной дефиниции.

Поэтому для устранения имеющегося классификационного пробела и с учетом усовершенствования методов диагностики, в частности внедрения в клиническую практику ЭУС, предлагается дополнить имеющуюся классификацию ЖКБ разделом по ХЭ.

Пример формулировки диагноза при ЖКБ после ХЭ:

■ ЖКБ. Холецистэктомия от 20.10.2024 г. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди.

■ ЖКБ. Холецистэктомия от 20.10.2024 г. Микрохоледохолитиаз.

■ ЖКБ. Холецистэктомия от 20.10.2024 г. ПХЭС. Стриктура дистального отдела холедоха.

Таким образом, проект новой классификации ЖКБ, основанный на новых методах диагностики и дополнении пропущенных разделов, предлагается к обсуждению специалистами терапевтического и хирургического профиля (табл. 2).

● **Таблица 2.** Проект классификации желчнокаменной болезни  
● **Table 2.** Draft classification of gallstone disease

I стадия: начальная	Холецистэктомия
1.1. Билиарный сладж* (густая, гиперэхогенная желчь до 5 мм без акустической тени)	1. Бессимптомная
1.2. Микрохолелитиаз* (густая, гиперэхогенная желчь до 5 мм с акустической тенью)	2. Билиарный сладж*
1.2.1. Микрохолециститиаз*	3. Микрохоледохолитиаз*
1.2.2. Микрохоледохолитиаз*	4. Холедохолитиаз
1.3. Замаскообразная желчь	5. Холелитиаз и желчных протоков
1.4. Смешанные формы	6. ФРСО
II стадия: холелитиаз	ФРБСО
2.1. Холециститиаз	6.2. ФРПСО
2.2. Холедохолитиаз	7. ПХЭС (дефекты ХЭ)
2.3. Холелитиаз желчных протоков	7.1. Стриктуры холедоха*
III стадия: хронический рецидивирующий калькулезный холецистит	7.2. Большая культя желчного пузыря
IV стадия: осложнения	7.3. Длинная культя желчного протока

\* Классификация основана на макроскопических изменениях в желчи, выявляемых с помощью УЗИ и ЭУС.

## НОВОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЖКБ

Фармакотерапия у пациентов с ЖКБ направлена на коррекцию основных патогенетических механизмов развития данной патологии и по возможности предотвращение прогрессирования заболевания. Основные задачи терапии при ЖКБ включают:

- 1) нормализацию моторики ЖП;
- 2) коррекцию физико-химических свойств желчи и профилактики камнеобразования;
- 3) коррекцию гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот;
- 4) коррекцию процессов пищеварения и всасывания в ДПК, купирование стеатореи, дуоденальной гипертензии;
- 5) лечение субклинического воспаления в ЖП.

Одним из универсальных средств, применяемых при ЖКБ, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [14–17]. Она способна улучшать реологические свойства желчи, обладая литолитическим действием, она положительно воздействует на все звенья ГЭЦ желчных кислот [18–21]. Оказывая холеретический эффект, УДХК препятствует формированию конкрементов в ЖП и желчных протоках, но ее влияние на субклиническое воспаление стенки ЖП и протоковой билиарной системы остается неопределенным.

В этой связи в настоящее время получены новые данные о большей эффективности и сопоставимой безопасности фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты (ГК) и УДХК (препарат Фосфоглив УРСО) у пациентов с ЖКБ в условиях реальной клинической практики [22, 23]. Данный препарат, содержащий в 1 капсуле 35 мг ГК и 250 мг УДХК, зарегистрирован в России в 2019 г. Благодаря наличию двух компонентов, потенцирующих друг друга, Фосфоглив УРСО обладает комплексным воздействием на ключевые звенья патогенеза при ЖКБ, и в особенности на субклиническое воспаление, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и при рациональном использовании предотвратить развитие желчных колик, холецистита

и холангита после ХЭ. Противовоспалительное действие ГК связано с угнетением продукции простагландина Е2 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), стимулированием образования противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12), а также с антиоксидантным эффектом, выражающимся в ингибировании реактивных кислородных частиц. С учетом указанных плеiotропных эффектов препарат Фосфоглив УРСО обладает дополнительными преимуществами по сравнению с монотерапией УДХК, которая преимущественно оказывает воздействие на местный обмен холестерина и желчных кислот и улучшает функциональное состояние желчных путей [24, 25]. Добавление ГК создает благоприятные условия для реализации литолитического действия УДХК, купирует субклиническое воспаление и нейтрализует сопутствующие ЖКБ патологические процессы в печени и других органах (рис. 2) [24].

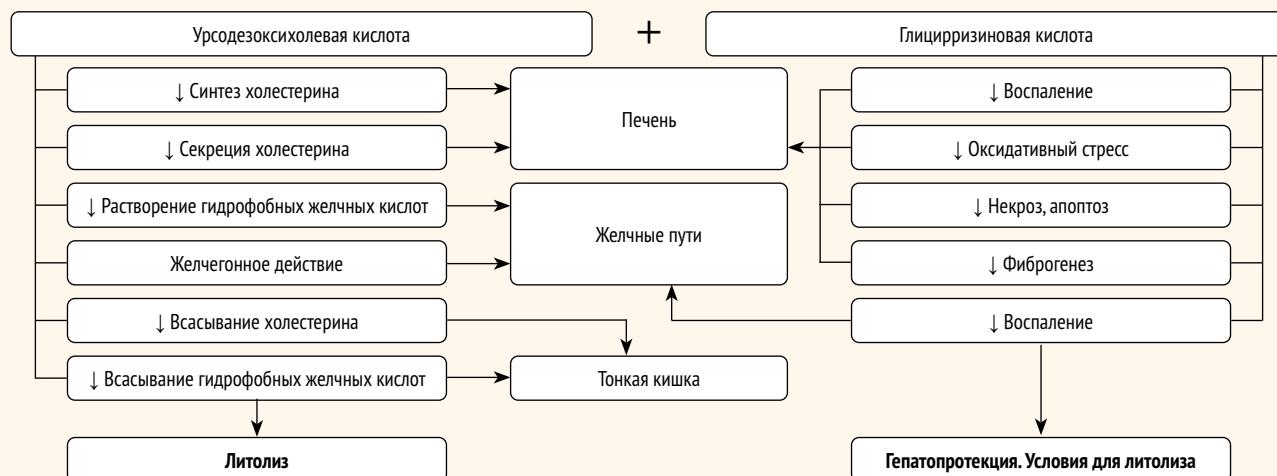
Таким образом, на сегодняшний день появился новый перспективный подход в лечении ЖКБ, который позволяет уменьшить риск прогрессирования и развития осложнений заболевания на I, II и III стадии, а также после ХЭ, в виде применения комбинации ГК и УДХК.

## ВЫВОДЫ

Предложенный проект новой классификации ЖКБ расширяет представление об этом заболевании и обращает внимание врачей-клиницистов и хирургов на значимость выделения ряда дополнительных разделов I стадии ЖКБ (билиарный сладж в желчном пузыре и/или в желчных протоках; микрохолелитиаз; замазкообразная желчь; смешанная форма), что важно для изучения особенностей клинической картины и прогноза в отношении формирования конкрементов и рисков осложнений. Кроме этого, актуализирована целесообразность указания в формулировке диагноза ЖКБ факта холецистэктомии с указанием даты и варианта течения заболевания после оперативного вмешательства (бессимптомный, билиарный сладж, микрохоледохолитиаз, холедохолитиаз, холелитиаз желчных

● **Рисунок 2.** Механизм комплексного действия фиксированной комбинации урсодезоксихолевой кислоты и глицирризиновой кислоты

● **Figure 2.** Complex effect mechanism of the fixed combination of glycyrrhizic acid and ursodeoxycholic acid





протоколов, функциональное расстройство сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).

Перспективным подходом лечебной тактики и профилактики прогрессирования ЖКБ, в т. ч. после холецистэктомии, является применение фиксированной комбинации глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислоты, обладающей литолитическим, холеретическим, противовоспалительным и гепатопротективным действием, что

позитивно влияет на все звенья ГЭЦ желчных кислот. Данная комбинация продемонстрировала свою высокую эффективность в ряде пилотных исследований, что создает хорошие предпосылки для ее дальнейшего изучения на большем количестве пациентов.



Поступила / Received 18.07.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2025  
Принята в печать / Accepted 12.08.2025

## Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Баранская ЕК, Охлобыстин АВ, Шулпекова ЮО, Трухманов АС и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YeK, Okhlobystin AV, Shulpekova YuO, Trukhmanov AS et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):6–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- Ильченко АА. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2011. 880 с. Режим доступа: <https://djuv.online/file/e1rPOsslLk4i>.
- Zorniak M, Sirtl S, Beyer G, Mahajan UM, Bretthauer K, Schirra J et al. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919–1926. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327955>.
- Thevenot A, Bournet B, Otal P, Canevet G, Moreau J, Buscail L. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2361–2368. [doi:10.1007/s10620-013-2632-y](https://doi.org/10.1007/s10620-013-2632-y)
- Quispel R, Schutz HM, Hallensleben ND, Bhalla A, Timmer R, van Hooft JE et al. Do endosonographers agree on the presence of bile duct sludge and the subsequent need for intervention? *Endosc Int Open*. 2021;9(6):E911–E917. <https://doi.org/10.1055/a-1452-8919>.
- Fujita N, Yasuda I, Endo I, Isayama H, Iwashita T, Ueki T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol*. 2023;58(9):801–833. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02014-6>.
- Meeralam Y, Al-Shammari K, Yaghoobi M. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):986–993. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.06.009>.
- Авалуева ЕБ, Карпенко АК, Серкова МЮ, Сажина ИВ, Бакулин ИГ, Ситкин СИ. Магнитно-резонансная томография и другие методы медицинской визуализации в диагностике желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(12):28–34. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34>.
- Avalueva EB, Karpenko AK, Serkova MY, Sazhina IV, Bakulin IG, Sitkin SI. Magnetic resonance imaging and other medical imaging techniques in the diagnosis of gallstones. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(12):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34>.
- Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES, Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429. [e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033).
- Минускин ОН, Топчий ТБ, Бурдина ЕГ, Новоженнова ЕВ, Тугова ЮЕ. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения. *Медицинский совет*. 2020;(21):110–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X2020-21-110-116>.
- Minushkin ON, Topchiy TB, Burdina EG, Novozhenova EV, Tugova YE. Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes and difficulties of treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X2020-21-110-116>.
- Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Серкова МЮ, Скворцова ТЭ, Селиверстов ПВ, Шевяков МА, Ситкин СИ. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179–186. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200638>.
- Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, Skvortsova TE, Seliverstov PV, Shevyakov MA, Sitkin SI. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(2):179–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200638>.
- Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Бакулин ИГ. *Желчнокаменная болезнь и билиарный сладж: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике*. М.: Прима Принт; 2021. 100 с.
- Wang JY, Wu SD. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases. In: *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants*. Elsevier; 2017, pp. 767–779. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00055-2>.
- Кучерявый ЮА, Черемушкин СВ. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860–864. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.201429>.
- Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860–864. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.201429>.
- Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):69–74. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.09.046>.
- Райхельсон КЛ, Кондрашина ЭА, Пазенко ЕВ. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (исследование АУРА). *РМЖ*. 2024;(6):26–30. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye\\_ursodezoksikholevoy\\_kisloty\\_na\\_simptomy\\_i\\_kachestvo\\_gizni\\_pacientov\\_s\\_biliarnym\\_sladghem\\_issledovanie\\_AURA](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye_ursodezoksikholevoy_kisloty_na_simptomy_i_kachestvo_gizni_pacientov_s_biliarnym_sladghem_issledovanie_AURA).
- Reichelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study). *RMJ*. 2024;(6):26–30. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye\\_ursodezoksikholevoy\\_kisloty\\_na\\_simptomy\\_i\\_kachestvo\\_gizni\\_pacientov\\_s\\_biliarnym\\_sladghem\\_issledovanie\\_AURA](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye_ursodezoksikholevoy_kisloty_na_simptomy_i_kachestvo_gizni_pacientov_s_biliarnym_sladghem_issledovanie_AURA).
- Губергриц НБ, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Бородий КН. Диагностика и лечение пациентов с билиарным сладжем как причиной панкреатита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2021;(1):69–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qhsste>.
- Gubergits NB, Belyaeva NV, Lukashevich GM, Fomenko PG, Borodiy KN. Diagnosis and treatment of patients with biliary sludge causing pancreatitis. *Bulletin of the Pancreatologists Club*. 2021;(1):69–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qhsste>.
- Alvisi V, Tralli M, Loponte A, D'Ambrosi A, Pavani F, Ruina M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic-painful disorders of biliary origin: report of a controlled multicenter study. *Clin Ter*. 1982;100(1):21–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759007>.
- Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963–972. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
- Realini S, Reiner M, Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980;110(22):879–880. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996086>.
- Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm*. 2019;559:271–279. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>.
- Мехтиев СН, Мехтиева ОА, Ибрагимова ЗМ, Ухова МВ, Волнухин АВ. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2021;(5):102–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>.
- Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Ibragimova ZM, Ukhova MV, Volnukhin AV. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(5):102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-102-110>.
- Никитин ИГ, Волнухин АВ. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(5):290–296. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ghelchnokamennaya\\_bolezny\\_epidemiologicheskie\\_dannye\\_klyuchevyye\\_aspekty\\_patogeneza\\_i\\_komorbidnosti\\_aktualnyye\\_terapevticheskie\\_misheni](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ghelchnokamennaya_bolezny_epidemiologicheskie_dannye_klyuchevyye_aspekty_patogeneza_i_komorbidnosti_aktualnyye_terapevticheskie_misheni).
- Nikitin IG, Volnukhin AV. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of pathogenesis and comorbidity, current therapeutic targets. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(5):290–296. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ghelchnokamennaya\\_bolezny\\_epidemiologicheskie\\_dannye\\_klyuchevyye\\_aspekty\\_patogeneza\\_i\\_komorbidnosti\\_aktualnyye\\_terapevticheskie\\_misheni](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ghelchnokamennaya_bolezny_epidemiologicheskie_dannye_klyuchevyye_aspekty_patogeneza_i_komorbidnosti_aktualnyye_terapevticheskie_misheni).
- Okus A, Tanrikulu Y, Gemic K, Alptekin H, Sevinç B. Effectiveness of ursodeoxycholic acid for the treatment of gall bladder stones and sludge in pregnant women. *Ann Med Res*. 2021;28(5):593–596. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.02.111>.

**Вклад авторов:**

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

**Contribution of authors:**

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

**Информация об авторах:**

**Мехтиев Сабир Насрединович**, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

**Мехтиева Ольга Александровна**, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-гастроэнтеролог, кардиолог, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; olgam-pantera@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sabir N. Mekhtiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Physician, Gastroenterological Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

**Olga A. Mekhtieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Gastroenterologist, Therapist, Cardiologist, Gastroenterological Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

# Фиброз печени как основной прогностический фактор хронических заболеваний печени и ключевая мишень фармакотерапии

**С.Н. Мехтиев**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru)

**О.А. Мехтиева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru)

**О.М. Берко**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, [berkooley@yandex.ru](mailto:berkooley@yandex.ru)

**А.С. Ловицкий**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-7187-3541>, [sashalovicky1105@yandex.ru](mailto:sashalovicky1105@yandex.ru)

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

<sup>3</sup> Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

## Резюме

**Введение.** Согласно литературным данным, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самая распространенная патология печени в России и в мире. Прогноз пациента определяется стадией фиброза печени (ФП). Печеночный фиброгенез – потенциально обратимый процесс, требующий своевременной терапии.

**Цель.** Представить современные сведения о распространенности ФП, механизмах его развития и возможностях лечения у пациентов с НАЖБП с практической оценкой антифибротического эффекта комбинации эссенциального фосфолипида (ЭФ) и глицирризиновой кислоты (ГК).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 83 человека (средний возраст –  $61,4 \pm 3,27$  года, соотношение мужчин и женщин – 65:18, индекс массы тела – не более  $40 \text{ кг/м}^2$ ). Оценка стадии фиброзных изменений в печени проводилась на основании динамической ультразвуковой транзитной фиброэластографии со сдвиговой волной – до начала терапии, а также через 6 и 12 мес. лечения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n = 39$ ) получала фиксированную комбинацию ЭФ + ГК, 2-я ( $n = 44$ ) – препарат ЭФ. У 59 человек преобладал стеатоз печени, у 24 – неалкогольный стеатогепатит.

**Результаты.** При оценке полугодовой терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в 1-й группе в течение 6 мес. выявлена достоверная регрессия показателей ФП, преимущественно отмечаемая при фиброзных изменениях стадии II. Спустя 12 мес. терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК количество пациентов с ФП стадии II и III также достоверно регрессировало с 49 до 31% и с 38 до 23% соответственно. Монотерапия ЭФ продемонстрировала свою эффективность только при фиброзных изменениях стадии I.

**Заключение.** Замедление процессов фиброгенеза, а в некоторых случаях и их регресс, возможно при длительном применении комбинированного препарата ЭФ + ГК, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброгенез, глицирризиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды

**Для цитирования:** Мехтиев СН, Мехтиева ОА, Берко ОМ, Ловицкий АС. Фиброз печени как основной прогностический фактор хронических заболеваний печени и ключевая мишень фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2025;19(15):126–135. <https://doi.org/10.21518/ms2025-352>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Liver fibrosis as a major prognostic factor in chronic liver diseases and a key target for pharmacotherapy

**Sabir N. Mekhtiev**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>, [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru)

**Olga A. Mekhtieva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>, [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru)

**Olesya M. Berko**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>, [berkooley@yandex.ru](mailto:berkooley@yandex.ru)

**Aleksandr S. Lovitskiy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-7187-3541>, [sashalovicky1105@yandex.ru](mailto:sashalovicky1105@yandex.ru)

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

<sup>3</sup> North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

**Abstract**

**Introduction.** According to the available data from literature, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver pathology in Russia and worldwide. The stage of liver fibrosis (LF) determines the prognosis for patients. Liver fibrogenesis is a potentially reversible process and requires timely initiation of therapy.

**Aim.** To provide current information on the prevalence of LF, the mechanisms of its development and therapeutic options in patients with NAFLD, as well as practical evaluation of the antifibrotic effects of essential phospholipid (EP) combined with glycyrrhizic acid (GA).

**Materials and methods.** A total of 83 people (mean age  $61.4 \pm 3.27$  years, a male-to-female ratio 65:18, body mass index no more than  $40 \text{ kg/m}^2$ ) were included in the study. The stage of liver fibrotic changes was evaluated using dynamic ultrasound transient shear-wave fibroelastography before therapy initiation, at 6 and 12 months of therapy. The patients were divided into 2 groups: group 1 ( $n = 39$ ) received a fixed-dose combination of EP/GA, group 2 ( $n = 44$ ) received EP. Liver steatosis was the predominant condition in 59 individuals, while non-alcoholic steatohepatitis was present in 24 patients.

**Results.** The evaluation of six-month fixed-dose EP/GA therapy showed significant regression of LF indicators in group 1, which was mainly observed in fibrotic changes F2. After 12 months of fixed-dose EP/GA therapy, the number of patients with LF F2 and LF F3 also significantly regressed from 49% to 31% and from 38% to 23%, respectively. The EP monotherapy only demonstrated its efficacy in patients with fibrotic changes F1.

**Conclusion.** The fibrogenesis processes may be slowed down, and in some cases regressed, during the long-term use of the combination drug EP/GA, which demonstrated its efficacy and safety in clinical trials and in real-life clinical practice.

**Keywords:** liver fibrosis, steatosis, steatohepatitis, fibrogenesis, glycyrrhizic acid, essential phospholipids

**For citation:** Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Berko OM, Lovitskiy AS. Liver fibrosis as a major prognostic factor in chronic liver diseases and a key target for pharmacotherapy. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(15):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-352>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

По данным глобального систематического анализа, в 2017 г. во всем мире хроническими заболеваниями печени (ХЗП) страдали 1,5 млрд человек [1]. Наиболее частой этиологической формой была неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречаемость которой составила 60% от всех ХЗП. Следующими по частоте были хронические вирусные гепатиты В (ХВГВ) и С (ХВГС) – 29 и 9% соответственно, а также алкогольная болезнь печени (АБП) – 2% [1]. Заболевания печени ежегодно уносят более 2 млн жизней, что составляет 4% от общего числа смертей в мире (1 из 25), при этом рак печени является причиной от 600 000 до 900 000 смертей [2]. В настоящее время НАЖБП занимает второе место среди причин трансплантации печени в США (21% трансплантаций печени в 2018 г.) и Европе (8,4% трансплантаций печени в 2016 г.), а среди женщин является ведущей причиной [2]. По оценкам, глобальная распространенность НАЖБП среди взрослых составляет 32% и выше среди мужчин (40%), чем среди женщин (26%) [3]. Глобальная распространенность НАЖБП со временем увеличилась: с 26% в исследованиях, проведенных в 2005 г. и ранее, до 38% в исследованиях, проведенных после 2016 г. [3].

В России патология печени также занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности [4]. Распространенность НАЖБП в России, согласно исследованию DIREG 2, составила 37,3% в 2015 г. [5]. Второй по частоте патологией печени в России является АБП: по данным скрининга, проведенного в 2014 г., ею страдает 6,9% населения [6]. Несколько ниже распространенность вирусных гепатитов: для ХВГВ этот показатель составил 1,1% в 2022 г., а для ХВГС – 2,9% в 2020 г. [7].

Ввиду высокой распространенности ХЗП во всем мире, особенно НАЖБП, а также неблагоприятного прогноза на продвинутых стадиях фиброзных изменений в печени и цирроза печени (ЦП), в настоящее время активно изучаются механизмы развития и прогрессирования печеночного фиброгенеза и ведется поиск лекарственных средств с антифибротическим действием.

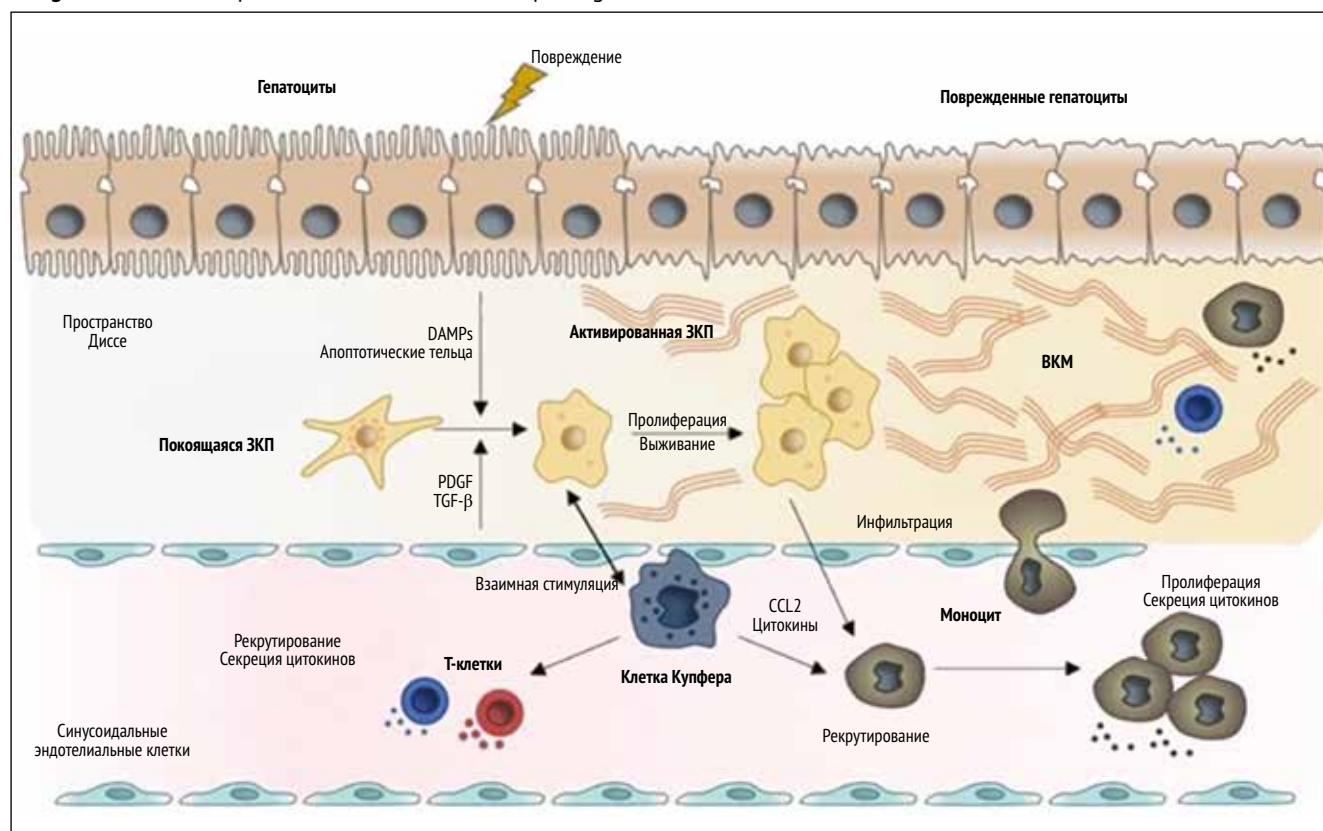
**Патогенез печеночного фиброза**

Фиброз печени (ФП) представляет собой исход альтерации печеночной ткани различной этиологии [8]. Т.е. первым звеном в развитии ФП является факт повреждения гепатоцитов. При разрушении плазматической мембраны и гибели гепатоцитов происходит высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (damage-associated patterns, DAMPs). DAMPs посылают сигналы опасности окружающим клеткам, включая звездчатые клетки печени (ЗКП) и клетки Купфера, тем самым участвуя в запуске воспалительных реакций и фиброгенеза (рисунок) [9].

К числу DAMPs относятся нуклеиновые кислоты, внутриклеточные белки, аденозинтрифосфат (АТФ), митохондриальные или ядерные соединения, такие как высокомолекулярные групповые белки box 1 (high-mobility group box-1, HMGB1) [10]. HMGB1 является одним из наиболее изученных DAMPs в контексте заболеваний печени и представляет собой ДНК-связывающий негистоновый ядерный белок, повсеместно экспрессируемый в эукариотических клетках [9]. При некрозе гепатоцитов HMGB1 высвобождается в больших количествах, сигнализируя о повреждении [11]. Кроме того, HMGB1 может секретироваться клетками, подвергшимися стрессу, и способствовать иммунным реакциям и воспалению путем



- **Рисунок.** Схема патогенеза печеночного фиброза
- **Figure.** Schematic representation of liver fibrosis pathogenesis



ЗКП – звездчатая клетка печени; ВКМ – внеклеточный матрикс; DAMPs – damage-associated patterns (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением); PDGF – platelet-derived growth factor (фактор роста тромбоцитов); TGF-β – transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста бета); CCL2 – C-C motif ligand 2 (СС-хемокин).

взаимодействия с Toll-подобными рецепторами 4 и 9 (Toll-like receptors, TLRs) [12, 13]. На модели прогрессирования ФП, связанного с ХВГВ, было показано, что HMGB1 напрямую активирует ЗКП путем регулирования их аутофагии [14]. Также было продемонстрировано, что HMGB1 играет важную роль в рекрутировании провоспалительных нейтрофилов в места некротического повреждения печени [15].

При апоптозе, напротив, выявляются низкие уровни DAMPs, поскольку клеточные компоненты в основном сохраняются в апоптотических тельцах [10, 11]. Однако при апоптозе клеток происходит активация рецептора смерти Fas, что, в свою очередь, может давать профиброгенный эффект [16]. Сами апоптотические тельца могут фагоцитироваться ЗКП и клетками Купфера, также вызывая стимуляцию фиброгенеза [17]. Кроме того, ДНК из апоптотических гепатоцитов запускает активацию TLR9 на ЗКП и выработку коллагена [18].

В качестве еще одного потенциального фактора гепатотоксичности следует рассматривать липидную перегрузку гепатоцитов [19]. Липотоксичность обусловлена накоплением токсичных промежуточных продуктов синтеза триглицеридов, таких как насыщенные свободные жирные кислоты (СЖК) и их производные, а также свободного холестерина или сложных липидов, таких как лизофосфатидилхолин и церамиды [20, 21]. Кумуляция этих липидов приводит к запуску окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулаума, митохондриальной

дисфункции и индукции апоптоза [19]. СЖК являются одним из сильнейших индукторов апоптоза в гепатоцитах, который, в свою очередь, стимулирует высвобождение АТФ, что приводит к миграции моноцитов [22]. Накопление СЖК в ЗКП и клетках Купфера запускает активацию пути TLR4 с последующей воспалительной реакцией [19]. Свободный холестерин также способен приводить к апоптозу и некрозу гепатоцитов [23]. При его высоких концентрациях в клетках печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) начинается кристаллизация холестерина, что после гибели гепатоцитов приводит к рекрутированию и агрегации купферовских клеток в «короноподобные структуры» с последующей их трансформацией в пенистые клетки, что, в свою очередь, способствует активации ЗКП за счет высвобождения провоспалительных цитокинов [24].

ЗКП являются основными клетками-предшественниками миофиibroбластов, играя тем самым ключевую роль в фиброгенезе [25]. В нормальной печени ЗКП представляют собой покоящиеся непролиферативные перисинусоидальные клетки, характеризующиеся звездчатой морфологией и большим количеством цитоплазматических липидных капель [26]. При повреждении печени ЗКП активируются и трансдифференцируются из спокойного фенотипа в пролиферативный и сократительный фенотип миофиibroбластов [27]. Во время этого процесса активированные ЗКП постепенно теряют звездчатую морфологию и липидные капли, в то же время обильно

продуцируя компоненты внеклеточного матрикса (включая коллагены типов I, III и IV, фибронектин, ламинин и протеогликаны) и провоспалительные медиаторы. Кроме того, активированные ЗКП экспрессируют высокие уровни актина гладких мышц альфа ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1), которые способствуют переходу от адипоцитарного фенотипа к профиброгенному и воспалительному фенотипу [9]. При кратковременном повреждении миофибробласты, участвующие в репарации тканей печени, быстро инактивируются или подвергаются апоптозу, что является физиологической реакцией [28]. Однако при хроническом повреждении персистирующая активация ЗКП приводит к нарушению баланса между отложением и растворением внеклеточного матрикса, что запускает прогрессирующий ФП [25]. При выраженном ФП большое количество активированных ЗКП и сократимость миофибробластов способствуют сужению печеночных синусоидов, что влияет на кровоток и обмен питательных веществ и участвует в дисфункции печени [9].

Макрофаги представляют собой крупнейшую популяцию непаренхимальных клеток в печени и играют центральную роль в развитии воспаления и ФП. Печеночные макрофаги включают резидентные купферовские клетки печени и моноцитарные макрофаги, происходящие из костного мозга [29]. Активация клеток Купфера и рекрутирование макрофагов, происходящих из моноцитов, запускаются высвобождением DAMPs, противовирусным ответом, а также липидной перегрузкой гепатоцитов с развитием липотоксичности [9]. Макрофаги можно разделить на широкий спектр различных фенотипов: от классически активированных провоспалительных макрофагов (M1) до альтернативно активированных иммунорегуляторных макрофагов (M2). Эти подклассы индуцируются разными регуляторами и обладают разными маркерами и функциональной активностью [9]. На ранней стадии повреждения доминирующие популяции макрофагов являются провоспалительными. Резидентные клетки Купфера быстро секретируют интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), хемокины CCL2 и CCL5, что приводит к активации ЗКП и привлечению других иммунных клеток, включая макрофаги, происходящие из моноцитов [30]. Инфильтрация моноцитов в печень контролируется хемокиновым рецептором 2 (CCR2) и его лигандом CCL2 и вносит основной вклад в развитие ФП [31]. Взаимная стимуляция воспалительных клеток и ЗКП приводит к усилению и сохранению профиброгенного состояния [32]. Активированные ЗКП модулируют рекрутирование иммунных клеток посредством секреции провоспалительных и хемоаттрактантных молекул, а также секретирования внеклеточного матрикса, который образует сеть миграции и удержания лейкоцитов [33]. Активированные макрофаги секретируют цитокины для стимуляции ЗКП, которые, в свою очередь, продуцируют колониестимулирующий фактор макрофагов, ИЛ-6 и другие цитокины для поддержания профибротической активности макрофагов [34]. Более того, активация купферовских клеток

увеличивает активность NF- $\kappa$ B в ЗКП, что дополнительно способствует секреции провоспалительных цитокинов [34].

Диффузный ФП приводит к формированию узлов регенерации, ремоделированию и капилляризации синусоидов, следствием чего является развитие портальной гипертензии (ПГ). Однако в настоящее время установлено, что, помимо грубой структурной перестройки печени, в основе развития ПГ лежат дисфункция эндотелия и расстройство паракринного взаимодействия поврежденных гепатоцитов, синусоидальных эндотелиальных клеток, клеток Купфера и активированных ЗКП [35]. ПГ инициируется повышенным внутрипеченочным сосудистым сопротивлением и гипердинамическим состоянием кровообращения. Последнее характеризуется высоким сердечным выбросом, увеличением общего объема крови и висцеральной вазодилатацией, что приводит к увеличению мезентериального кровотока. ПГ и кровотечения из варикозно расширенных вен желудка и пищевода являются основной причиной смерти больных ЦП [36].

#### Влияние фиброза печени на прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Метаанализ 2020 г. оценил влияние стадии ФП, определенной по биопсии печени, на прогноз у пациентов с НАЖБП. В анализ вошли 13 исследований, включавших суммарно 4 428 пациентов. Оценивались риски смерти (относительный риск, ОР) на стадиях ФП I–IV в сравнении с его отсутствием (стадия 0) (табл. 1) [37].

Как следует из табл. 1, для пациентов с ЦП (ФП стадии IV) на фоне НАСГ ОР смерти от всех причин составил 3,26 (1,78–5,98), а ОР смерти, связанной с печенью, – 3,74 (0,83–16,83). Тогда как у пациентов с ЦП без НАСГ ОР общей смертности оказался несколько меньше – 2,91 (1,08–7,87), а ОР печеночной смертности в 2,5 раза выше – 8,17 (1,27–52,58). Данные показатели в 2–3 раза превышали аналогичные у пациентов с менее продвинутыми стадиями ФП, так же как и ОР потребности в трансплантации печени. Указанная динамика свидетельствует, что не НАСГ, а именно стадия ФП является ключевым показателем, определяющим прогноз у пациента с НАЖБП.

Другое исследование по оценке влияния ФП на прогноз у пациентов после резекции печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) продемонстрировало аналогичную динамику изменений в зависимости от выраженности ФП. Исследование включало 189 пациентов, перенесших резекцию по поводу одиночной ГЦК < 5 см. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от стадии ФП (легкая или тяжелая), определяемой гистологическим исследованием. По результатам, тяжелый ФП был выявлен у 49 пациентов (25,9%) и у них же достоверно чаще регистрировались печеночная недостаточность после операции и рецидив ГЦК [38].

Схожие результаты были получены и для внутрипеченочных холангиокарцином (ХК). Анализ данных 729 пациентов с внутрипеченочной ХК показал, что одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость составляла 50,9, 28,0 и 16,1% в группе с низким показателем ФП ( $n = 465$ )

- **Таблица 1.** Стратифицированный метаанализ относительного риска смерти у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с неалкогольным стеатогепатитом и без него в зависимости от стадии фиброза печени
- **Table 1.** LF stage-stratified meta-analysis of the relative risk of death in patients with and without non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis

Смертность и клинические события	ОР для стадии I (95% ДИ)	ОР для стадии II (95% ДИ)	ОР для стадии III (95% ДИ)	ОР для стадии IV (95% ДИ)
Смертность от всех причин (НАЖБП с НАСГ)	0,91 (0,54–1,51)	1,24 (0,74–2,07)	1,99 (1,17–3,41)	3,26 (1,78–5,98)
Смертность от всех причин (НАЖБП без НАСГ)	1,15 (0,87–1,52)	1,40 (0,85–2,28)	2,60 (1,64–4,09)	2,91 (1,08–7,87)
Смертность, связанная с печенью (НАЖБП с НАСГ)	0,35 (0,07–1,77)	0,78 (0,21–2,92)	1,24 (0,31–4,93)	3,74 (0,83–16,83)
Смертность, связанная с печенью (НАЖБП без НАСГ)	1,10 (0,40–3,04)	7,31 (0,68–78,10)	26,0 (2,60–260,04)	8,17 (1,27–52,58)
Трансплантация печени (НАЖБП без НАСГ)	0,47 (0,02–8,79)	3,50 (0,52–23,69)	Невозможно оценить	15,07 (0,63–359,22)
Все печеночные события (НАЖБП с НАСГ)	0,47 (0,17–1,29)	1,21 (0,51–2,91)	2,16 (0,85–4,47)	6,48 (2,89–14,85)
Все печеночные события (НАЖБП без НАСГ)	1,08 (0,45–2,58)	2,85 (1,12–7,24)	4,56 (1,64–12,6)	9,8 (3,12–30,76)

Примечание. ОР – относительный риск; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

и 39,3, 20,1 и 8,0% в группе с высоким показателем ФП (n = 264) соответственно. Авторами сделан вывод, что высокие показатели ФП достоверно связаны с высокой активностью воспаления и холестаза у пациентов с ХК, получавших различные методы лечения [39].

### Обратимость фиброза печени

Долгое время считалось, что ФП является необратимым процессом [40]. Однако успехи в лечении вирусного гепатита продемонстрировали способность печени реканализировать рубцовую ткань и способствовать обратному развитию ФП [41]. Все больше данных свидетельствует о том, что как продвинутый ФП, так и ЦП подвергаются частичному разрешению после прекращения действия повреждающего фактора [40]. Обширные экспериментальные исследования с использованием мышиной модели ЦП [42, 43] и клинических данных по ЦП у человека [44, 45] показали, что устранение этиологического источника хронического повреждения приводит к снижению противовоспалительных и фиброгенных цитокинов, повышению активности коллагеназы, снижению продукции внеклеточного матрикса и апоптозу ЗКП [46, 47]. Хотя частичный регресс ФП хорошо описан, возможность полного восстановления нормальной архитектоники органа остается спорной [48].

### Возможности лечения фиброза печени

Основными задачами при лечении ФП являются устранение этиологического фактора, который послужил причиной запуска фиброгенеза, и непосредственное воздействие на сам печеночный фиброгенез. Этиотропная терапия ХЗП подробно представлена в соответствующих клинических рекомендациях.

Из доступных на территории Российской Федерации лекарственных средств единственной молекулой с доказанным антифибротическим эффектом является глицирризиновая кислота (ГК). ГК – это биологически активный ингредиент корня солодки, обладающий

противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами. В исследованиях на мышах и культурах клеток печени человека ГК уменьшала уровни маркеров фиброгенеза печени, выраженность ФП и снижала активацию ЗКП [49].

Систематический обзор и метаанализ литературы за период с 2010 по 2020 г. оценивали противофибротическое действие фармацевтических субстанций солодки голой. По результатам анализа литературных данных, ГК показала снижение уровня гидроксипролина, что потенциально может значительно улучшить патологические изменения, связанные с ФП. Также некоторые результаты исследований позволяют предположить, что ГК способствует обратному развитию ФП путем ингибирования сигнального пути TGF-β1 [50].

В многоцентровом (23 исследовательских центра) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пострегистрационном клиническом исследовании фазы IV оценивалась терапевтическая эффективность и безопасность двух лекарственных форм оригинального комбинированного препарата ГК и эссенциальных фосфолипидов (ЭФ + ГК) (Фосфоглив) при НАЖБП. Исследование проводилось в течение 12 нед. с использованием двухэтапной терапевтической схемы, которая сравнивалась с плацебо. В исследование вошли 180 человек (120 – в основную группу и 60 – в группу контроля). Основная группа получала ЭФ 500 мг с ГК 200 мг внутривенно струйно 3 раза в неделю в течение 2 нед. с последующим переходом на пероральный прием ЭФ 65 мг + ГК 35 мг – 6 капсул в сутки на протяжении 10 нед. Группа контроля получала плацебо в идентичной форме и по релевантной схеме. Антифибротическое действие комбинации оценивалось посредством подсчета индекса фибротической активности NAFLD fibrosis score (NFS). В основной группе через 12 нед. терапии не наблюдалось значимых изменений NFS, в то время как в группе контроля отмечалась отрицательная динамика показателя. При сравнении NFS между группами через 12 нед. различия оказались статистически

значимыми, на основании чего был сделан вывод о замедлении процессов фиброгенеза на фоне приема комбинации ЭФ + ГК [51].

Оценка безопасности применения ГК в различных ее формах и комбинациях показала, что оригинальный комбинированный препарат ЭФ + ГК в разных формах выпуска и введения обладает высоким профилем безопасности, нетоксичен, не обладает мутагенным, канцерогенным и тератогенным действием, а также потенциалом для развития лекарственной зависимости. Общая частота нежелательных явлений низкая, что подтверждает благоприятный профиль безопасности и переносимости с точки зрения соотношения «риск – польза» [52].

**Цель** настоящей работы – представить современные сведения о распространенности ФП, механизмах его развития и возможностях лечения у пациентов с НАЖБП с практической оценкой антифибротического эффекта комбинации эссенциального фосфолипида (ЭФ) и глицеризиновой кислоты (ГК).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для практической оценки антифибротического эффекта препарата ЭФ + ГК (Фосфоглив) в комбинации парентеральной и пероральной форм было проведено открытое сравнительное исследование с применением ЭФ у пациентов с НАЖБП.

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с установленным диагнозом «жировая дегенерация печени» (K76.0 по МКБ-10), у которых индекс массы тела был не более 40 кг/м<sup>2</sup> и активность аминотрансфераз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в сыворотке крови была нормальной или повышенной в 1,5–3 раза при соотношении АСТ/АЛТ менее 1, что свидетельствовало о неалкогольной природе заболевания. Критериями не включения являлись: ЦП; болезни печени другой этиологии, включая алкогольную; наличие алкогольного анамнеза; наркотическая зависимость (актуальная или в анамнезе); прием в течение последних 6 мес. лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными или гепатотоксическими свойствами; сахарный диабет; соматические заболевания (острые, хронические в стадии обострения, в стадии декомпенсации, тяжелого течения); непереносимость компонентов исследуемого препарата; состояние пред-, мено- и постменопаузы, при котором необходима заместительная гормональная терапия; беременность.

С целью оценки динамики ФП у больных НАЖБП было обследовано 83 человека. Средний возраст пациентов составил 61,4 ± 3,27 года, соотношение мужчин и женщин – 65:18. Общая длительность наблюдения – 12 мес. Из форм НАЖБП среди пациентов преобладал стеатоз печени (СП) у 59 человек и НАСГ – у 24 человек. Все исследуемые методом произвольной рандомизации были разделены на 2 группы: в 1-ю (опытную) группу вошло 39 человек (31 мужчина и 8 женщин), во 2-ю (группу сравнения) – 44 человека (34 мужчины и 10 женщин).

Контрольная группа в данном исследовании не предусматривалась (табл. 2).

Оценка стадии фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП проводилась на основании динамической ультразвуковой транзитной фиброэластографии со сдвиговой волной на аппарате Mindray Resona I9. Исследование выполнялось до начала терапии, а также через 6 и 12 мес. лечения. Результаты исходных показателей ФП представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациенты со стадией ФП 0 отсутствовали в обеих группах. Количество больных с фиброзными изменениями в печени стадии I составило 12% с выраженным преобладанием в группе сравнения до 10%, тогда как в опытной группе их число не превышало 2%. В основном в выборке преобладали пациенты с продвинутыми стадиями ФП II и III, количество которых было сопоставимым в обеих группах. Число пациентов с максимальной стадией IV было незначительным и сопоставимым при обоих вариантах лечения.

Пациенты опытной группы получали фиксированную комбинацию ЭФ + ГК (Фосфоглив) в двух лекарственных формах по 5,0 г внутривенно струйно 2 раза в неделю и в остальные дни, по 1 капсуле Фосфоглив форте 3 раза

● **Таблица 2.** Распределение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, n = 83 (100%)

● **Table 2.** Distribution of patients with non-alcoholic fatty liver disease, n = 83 (100%)

Форма НАЖБП n = 83 (100%)	1-я группа, n = 39 (46%)		2-я группа, n = 44 (54%)	
	Мужчины, n = 31 (37%)	Женщины, n = 8 (10%)	Мужчины, n = 34 (41%)	Женщины, n = 10 (12%)
СП, n = 59 (72%)	22 (27%)	6 (7%)	23 (28%)	8 (10%)
НАСГ, n = 24 (29%)	9 (11%)	2 (2,5%)*	11 (13%)	2 (2,5%)

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СП – стеатоз печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

● **Таблица 3.** Выраженность фиброзных изменений в печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени по данным ультразвуковой транзитной фиброэластографии, n = 83 (100%)

● **Table 3.** Severity of liver fibrotic changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83 (100%)

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (46%)	2-я группа, n = 44 (54%)
0	–	–
I, n = 10 (12%)	2 (2%)	8 (10%)
II, n = 39 (46%)	19 (22%)	20 (24%)
III, n = 29 (37%)	15 (19%)	14 (18%)
IV, n = 5 (5%)	3 (3%)	2 (2%)



в сутки в течение всего периода наблюдения. Пациенты группы сравнения получали препарат ЭФ по аналогичной схеме. Общая продолжительность лечения составила 12 мес. Был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности фиксированной комбинации и монотерапии ЭФ в идентичной форме и по релевантной схеме, с учетом наличия или отсутствия предикторов прогрессирования в каждой выборке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке полугодовой терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в опытной группе в течение 6 мес. была выявлена достоверная регрессия показателей ФП, а в группе сравнения наблюдалась только тенденция к уменьшению этих показателей (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, на фоне терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК

● **Таблица 4.** Динамика стадии фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени через 6 мес. терапии по данным ультразвуковой транзистентной фиброэластографии, n = 83

● **Table 4.** Changes in stages of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease at 6 months of therapy based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (100%)		2-я группа, n = 44 (100%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	–	3 (8%)	–	2 (5%)
I	2 (5%)	7 (18%)*	8 (18%)	5 (11%)
II	19 (49%)	13 (33%)*	20 (45%)	22 (50%)
III	15 (38%)	14 (36%)	14 (32%)	12 (27%)
IV	3 (8%)	2 (5%)*	2 (5%)	3 (7%)

Примечание. \* – различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,05).

● **Таблица 5.** Динамика стадии фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени через 12 мес. терапии по данным ультразвуковой транзистентной фиброэластографии, n = 83

● **Table 5.** Changes in stages of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease at 12 months of therapy based on findings of ultrasound transient fibroelastography, n = 83

Стадия фиброза	1-я группа, n = 39 (100%)		2-я группа, n = 44 (100%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	–	5 (13%)	–	4 (9%)
I	2 (5%)	13 (33%)*	8 (18%)	5 (11%)
II	19 (49%)	12 (31%)*	20 (45%)	19 (43%)
III	15 (38%)	9 (23%)*	14 (32%)	13 (30%)
IV	3 (8%)	–	2 (5%)	3 (7%)

Примечание. \* – различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,01).

наблюдалось значимое уменьшение фиброзных изменений в печени, преимущественно отмечаемое при стадии II, которая регрессировала почти у половины пациентов до стадии I. У 1 пациента со стадией II и у 2 пациентов со стадией I ФП регрессировал полностью. Понижение продвинутого ФП было зафиксировано у 1 пациента со стадией IV и у 2 пациентов со стадией III.

В свою очередь, в группе сравнения у пациентов, получавших монотерапию ЭФ, отмечалась разнонаправленная динамика. Так, у пациентов со стадиями II и IV положительная динамика изменений отсутствовала. У большинства пациентов со стадией III также отмечалось отсутствие динамики, за исключением одного случая регресса до стадии II и одного случая прогрессии до IV. У 2 пациентов со стадией I отмечался полный регресс фиброзных изменений, тогда как у 1 – прогрессирование до стадии II.

Оценка показателей ФП через 12 мес. терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК в сравнении с монотерапией ЭФ была еще более значимой (табл. 5).

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о сохранении выраженной динамики регресса фиброзных изменений в печени на фоне терапии фиксированной комбинацией ЭФ + ГК, особенно при наиболее продвинутых стадиях заболевания. Так, к концу периода наблюдения не было зафиксировано ни одного больного с ФП стадии IV. Количество пациентов с ФП стадии II и III также достоверно регрессировало: с 49 до 31% и с 38 до 23% соответственно. Значимый прирост числа больных со стадией 0 (до 13%) и со стадией I (от 5 до 33%) отмечался за счет регресса более высоких уровней ФП.

Среди пациентов, получавших монотерапию ЭФ, также сохранялась разнонаправленная динамика. Так, процентный состав пациентов со стадиями ФП II, III и IV суммарно за год наблюдения значимо не изменился. Наибольшая положительная динамика регресса фиброзных изменений была зарегистрирована у больных со стадией I, которая регрессировала у половины пациентов до стадии 0. Данный факт свидетельствует об эффективности этого вида терапии преимущественно при стадии заболевания I.

Длительный курс терапии не выявил серьезных нежелательных явлений в обеих группах. При этом в опытной группе у 2 пациентов отмечалась головная боль и у 4 – транзиторное повышение артериального давления, обусловленное минералокортикоидоподобным эффектом ГК. Данное побочное действие было купировано назначением спиронолактона в дозе 25–50 мг и не потребовало отмены препарата. В группе сравнения у 2 пациентов отмечалась тошнота и у 3 – головная боль, что также не потребовало коррекции лечения.

Таким образом, фиксированная комбинация ЭФ + ГК продемонстрировала высокую антифибротическую активность у пациентов с НАЖБП и способствовала регрессу ФП, в том числе при продвинутых стадиях заболевания. Предложенная 12-месячная схема лечения является безопасной, высокоэффективной и позволяет значительно улучшить прогноз у пациентов с НАЖБП и ФП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует отметить, что проблема ХЗП, особенно НАЖБП, заключается в их широкой распространенности, прогрессирующем течении и ведущей роли среди причин гастроэнтерологической смертности в России. Прогноз при НАЖБП зависит в первую очередь от выраженности фиброзных изменений в печени, что существенно влияет не только на сердечно-сосудистые риски и риск ГЦК, но и на общую выживаемость пациентов. Несмотря на это, ФП как исход альтерации печеночной ткани имеет

обратимый характер. При устранении этиологического фактора возможен значимый регресс фиброзных изменений, в том числе на стадии ЦП. Замедление процессов фиброгенеза, а в некоторых случаях и их регресс, возможно при длительном применении комбинированного препарата ЭФ + ГК, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.



Поступила / Received 22.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025

Принята в печать / Accepted 29.08.2025

## Список литературы / References

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbas N et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
2. Devarbavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
3. 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>.
4. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Онучина ЕВ, Петрунько ИЛ, Ржавичева ОС и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019;(3):6–10. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.Ru*. 2019;(3):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>.
5. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. *Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации*. М.; 2024. 151 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2).
6. Komova A, Maevskaya M, Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *Am J Clin Med Res*. 2014;2(5):99–102. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-2-5-2>.
7. Cooke GS, Flower B, Cunningham E, Marshall AD, Lazarus JV, Palayew A et al. Progress towards elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(4):346–365. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00321-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00321-7).
8. Aydin MM, Akçali KC. Liver fibrosis. *Türk J Gastroenterol*. 2018;29(1):14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>.
9. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
10. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>.
11. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418(6894):191–195. <https://doi.org/10.1038/nature00858>.
12. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat. Immunol*. 2007;8(5):487–496. <https://doi.org/10.1038/ni1457>.
13. Li J, Wang FP, She WM, Yang CQ, Li L, Tu CT et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2014;21(2):129–140. <https://doi.org/10.1111/jvh.12152>.
14. Li J, Zeng C, Zheng B, Liu C, Tang M, Jiang Y et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin Sci*. 2018;132(15):1645–1667. <https://doi.org/10.1042/CS20180177>.
15. Huebener P, Pradere JP, Hernandez C, Gwak GY, Caviglia JM, Mu X et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J Clin Investig*. 2015;125(2):539–550. <https://doi.org/10.1172/JCI76887>.
16. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):437–443. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00907-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00907-7).
17. Zhan SS, Jiang JX, Wu J, Halsted C, Friedman SL, Zern MA, Torok NJ. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology*. 2006;43(3):435–443. <https://doi.org/10.1002/hep.21093>.
18. Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, Town T, Badou A, Flavell RA, Mehal WZ. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology*. 2007;46(5):1509–1518. <https://doi.org/10.1002/hep.21867>.
19. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):282–302.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.031>.
20. Chiappini F, Coilly A, Kadar H, Guat P, Tran A, Desterke C et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci Rep*. 2017;7:46658. <https://doi.org/10.1038/srep46658>.
21. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides – Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):538–550. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>.
22. Xiao F, Waldrop SL, Bronk SF, Gores GJ, Davis LS, Kilic G. Lipoapoptosis induced by saturated free fatty acids stimulates monocyte migration: A novel role for Pannexin1 in liver cells. *Purinergic Signal*. 2015;11(3):347–359. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9456-5>.
23. Gan LT, Van Rooyen DM, Koina ME, McCuskey RS, Teoh NC, Farrell GC. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent. *J Hepatol*. 2014;61(6):1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.024>.
24. Ioannou GN, Haigh WG, Thorning D, Savard C. Hepatic cholesterol crystals and crown-like structures distinguish NASH from simple steatosis. *J Lipid Res*. 2013;54(5):1326–1334. <https://doi.org/10.1194/jlr.M034876>.
25. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun*. 2013;4:2823. <https://doi.org/10.1038/ncomms3823>.
26. Testerink N, Aijat M, Houweling M, Brouwers JF, Pulley VV, van Manen HJ et al. Replacement of Retinyl Esters by Polyunsaturated Triacylglycerol Species in Lipid Droplets of Hepatic Stellate Cells during Activation. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034945>.
27. Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:153–186. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100322>.
28. Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9448–9453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201840109>.
29. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(5):306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>.
30. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*. 2014;60(5):1090–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>.
31. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1<sup>+</sup> monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2009;50(1):261–274. <https://doi.org/10.1002/hep.22950>.

32. Marra F, Tacke F. Roles for Chemokines in Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3):577–594.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.043>.
33. Sahin H, Trautwein C, Wasmuth HE. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(12):682–690. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.168>.
34. Liu C, Tao Q, Sun M, Wu JZ, Yang W, Jian P et al. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats. *Lab Invest*. 2010;90(12):1805–1816. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.123>.
35. Гарбузенко ДВ. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):101–108. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888101-108>.  
Garbuzenko DV. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888101-108>.
36. Gunaratne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020;26(40):6111–6140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>.
37. 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.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>.
38. Suh SW, Choi YS. Influence of liver fibrosis on prognosis after surgical resection for resectable single hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg*. 2019;89(3):211–215. <https://doi.org/10.1111/ans.14732>.
39. Zhang JX, Li P, Chen Z, Lin H, Cai Z, Liao W, Pan Z. Impact of liver fibrosis score on prognosis after common therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2020;20:556. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07051-5>.
40. Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5138–5148. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5138>.
41. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology*. 2022;75(2):473–488. <https://doi.org/10.1002/hep.32285>.
42. Atta H, El-Rehany M, Hammam O, Abdel-Ghany H, Ramzy M, Roderfeld M et al. Mutant MMP-9 and HGF gene transfer enhance resolution of CCl4-induced liver fibrosis in rats: role of ASH1 and EZH2 methyltransferases repression. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112384>.
43. Iimuro Y, Nishio T, Morimoto T, Nitta T, Stefanovic B, Choi SK et al. Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in the rat. *Gastroenterology*. 2003;124(2):445–458. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50063>.
44. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–1313. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>.
45. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124(1):105–117. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50013>.
46. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest*. 2007;117(3):539–548. <https://doi.org/10.1172/JCI30542>.
47. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008;134(4):657–667. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049>.
48. Liu X, Xu J, Brenner DA, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. *Curr Pathobiol Rep*. 2013;1(3):209–214. <https://doi.org/10.1007/s40139-013-0018-7>.
49. Guo M, Wang Z, Dai J, Fan H, Yuan N, Gao L et al. Glycyrrhizic acid alleviates liver fibrosis in vitro and in vivo via activating CUGBP1-mediated IFN- $\gamma$ /STAT1/Smad7 pathway. *Phytomedicine*. 2023;112:154587. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154587>.
50. Chen LP, Wu XQ, Zhang ZL, Wang L, Zhang F, Zheng SZ, Kong DS. Evaluate the effect of licorice on anti-liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Food Sci Technol*. 2022;42:e103321. <https://doi.org/10.1590/fst.103321>.
51. Ивашкин ВТ, Бакулин ИГ, Богомолов ПО, Мацеевич МВ, Гейвандова НИ, Корой ПВ и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.  
Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Geyvandova NI, Koroy PV et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.
52. Оковитый СВ, Никитин ИГ. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(8):92–103. Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023\\_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf](https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf).  
Okovity SV, Nikitin IG. Analysis of the Safety of the Use of Glycyrrhizic Acid in Humans. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(8):92–103. (In Russ.) Available at: [https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023\\_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf](https://pharm-spb.ru/docs/pub/2023_Безопасность%20применения%20глицирризиновой%20кислоты%20у%20человека.pdf).

## Вклад авторов:

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

## Contribution of authors:

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

## Информация об авторах:

**Мехтиев Сабир Насреддинович**, д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; [sabirm@mail.ru](mailto:sabirm@mail.ru)

**Мехтиева Ольга Александровна**, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-гастроэнтеролог, кардиолог, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru)

**Берко Олеся Михайловна**, врач-гастроэнтеролог, эндоскопист отделения эндоскопии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; [berkooleyasa@yandex.ru](mailto:berkooleyasa@yandex.ru)

**Ловицкий Александр Сергеевич**, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; [sashalovicky1105@yandex.ru](mailto:sashalovicky1105@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Sabir N. Mekhtiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Physician, Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

**Olga A. Mekhtieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Gastroenterologist, Therapist, Cardiologist, Gastroenterology Center “Expert”; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

**Olesya M. Berko**, Gastroenterologist, Endoscopist of the Endoscopic Department, North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; berkoolesya@yandex.ru

**Aleksandr S. Lovitskiy**, Student, Faculty of Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; sashalovicky1105@yandex.ru



# Фитотерапия при хронических заболеваниях печени

Т.Е. Полунина, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

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

## Резюме

Печень участвует в метаболизме и детоксикации ксенобиотиков, а также в поддержании гомеостаза. Нарушения функции печени связаны с такими заболеваниями, как алкогольная болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гепатиты, цирроз и рак печени. Лекарственное повреждение печени продолжает оставаться серьезной проблемой. Представленные заболевания печени в совокупности являются основной причиной смертности во всем мире. Хотя традиционные методы лечения помогают контролировать симптомы и замедлять прогрессирование заболеваний печени, им часто мешают такие проблемы, как резистентность к лекарственным препаратам и побочные эффекты. Терапия заболеваний печени с использованием фитопрепаратов предлагает путь для устранения этих ограничений, поскольку многочисленные растительные препараты демонстрируют гепатопротекторные свойства благодаря содержащимся в них биоактивным соединениям, таким как алкалоиды, гликозиды и флавоноиды. Эти природные агенты не только корректируют повреждение печени, но и стимулируют иммунные процессы, которые лежат в основе терапии хронических заболеваний. В статье рассматриваются механизмы повреждения гепатобилиарной зоны и подчеркивается терапевтический потенциал традиционно используемых лекарственных растений в лечении и профилактике заболеваний печени. Опубликованные данные о лечебных свойствах растительных препаратов подтверждают необходимость интеграции традиционных медицинских знаний с современными подходами, особенно в области гепатопротекции, иммуномодуляции и лечения хронических заболеваний печени. Целью данной статьи является оценка потенциала растительных препаратов в комплексной терапии основных заболеваний печени. В статье рассматривается биологическая активность отдельных фитопрепаратов, определяются их биологически активные соединения и выясняются пути, с помощью которых они корректируют повреждения печени.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная болезнь печени, алкогольная болезнь печени, фитопрепараты, флавоноиды, силимарин

**Для цитирования:** Полунина Т.Е. Фитотерапия при хронических заболеваниях печени. *Медицинский совет.* 2025;19(15):139–147. <https://doi.org/10.21518/ms2025-382>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Phytotherapy in chronic liver diseases

Tatiana E. Polunina, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

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

## Abstract

The liver is involved in the metabolism and detoxification of xenobiotics, as well as in maintaining homeostasis. Impaired liver function has been linked with diseases such as alcoholic liver disease, metabolically associated fatty liver disease, hepatitis, cirrhosis, and liver cancer. Drug-induced liver injury remains a significant challenge. These liver diseases are collectively responsible for the significant mortality worldwide. Although traditional treatments help control symptoms and slow down the progression of liver diseases, they are frequently hindered by issues such as drug resistance and side effects. The treatment of liver diseases with herbal medicinal products offers a way for addressing these limitations, as numerous plant-based medicines exhibit hepatoprotective properties due to their bioactive compounds, such as alkaloids, glycosides, and flavonoids. These natural agents not only mitigate liver injury, but also stimulate immune processes that underlie the treatment of chronic diseases. This article examines the hepatobiliary injury mechanisms and highlights the therapeutic potential of traditionally used medicinal plants in treating and preventing the liver diseases. Published evidence on the therapeutic properties of herbal medicinal products show the importance of the integration of traditional medical knowledge with modern advancements, particularly in the areas of hepatoprotection, immunomodulation, and the treatment of chronic liver diseases. This article was aimed to evaluate the therapeutic potential of herbal medicinal products as part of the complex treatment of major liver diseases. The article explores the biological activity of individual herbal medicinal products, identifies their biologically active compounds, and determines the pathways by which they mitigate liver injury.

**Keywords:** metabolic-associated liver disease, alcoholic liver disease, herbal medicinal products, flavonoids, silymarin

**For citation:** Polunina TE. Phytotherapy in chronic liver diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(15):139–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-382>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире заболевания печени становятся серьезной проблемой, вызывая около 2 млн смертей в год [1]. Цирроз печени занимает 11-е место, а рак печени – 16-е место по уровню смертности, в совокупности составляя около 3,5% от общего числа смертей в мире [2]. Структура печени подвержена повреждениям, которые вызываются вирусами, алкоголем, лекарствами, токсинами и метаболическими нарушениями. Это приводит к увеличению распространенности таких заболеваний, как алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, в современной клинической терминологии – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)), лекарственные повреждения печени (ЛПП), гепатит и цирроз. АБП и НАЖБП/МАЗБП характеризуются чрезмерным накоплением жира в печени, хотя они возникают по разным причинам. АБП вызывается употреблением алкоголя, а МАЗБП обычно связана с метаболическим синдромом. Метаболически ассоциированный неалкогольный стеатоз, трансформирующийся в стеатогепатит (МАСГ), как более тяжелая форма МАЗБП, характеризуется воспалением, фиброзом и баллонной дегенерацией гепатоцитов. Он тесно связан с факторами образа жизни, такими как ожирение, резистентность к инсулину и метаболический синдром. МАСГ может прогрессировать до более серьезных заболеваний печени, включая цирроз и рак печени, которые являются основными причинами смерти во всем мире [3]. ЛПП – это тип побочных реакций на лекарства, который относится к множеству

связанных состояний печени, возникающих в результате воздействия фармацевтических препаратов с гепатотоксическим действием [4].

## МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

МАЗБП определяется как избыточное накопление триглицеридов в печени при наличии по крайней мере одного кардиометаболического фактора риска. Термин «МАЗБП» охватывает различные состояния, включая изолированный стеатоз печени (СП), связанный с метаболической дисфункцией (МАСП), стеатогепатит, связанный с метаболической дисфункцией, воспалением и фиброгенезом гепатоцитов (МАСГ), и цирроз печени как финальную стадию заболевания. МАСГ характеризуется гистологическими признаками гепатоцеллюлярного баллонирования и долькового воспаления. Термин «МАЗБП» заменяет прежнее название «неалкогольная жировая болезнь печени» и включен в новое консенсусное определение СП. Помимо МАЗБП, СП также включает МАЗБП с умеренным (повышенным) потреблением алкоголя (МетАБП), заболевание печени, связанное с алкоголем (АБП), специфические этиологии СП (например, вызванные лекарственными средствами, моногенные заболевания) и криптогенный СП (рис. 1) [5].

МАЗБП в настоящее время считается наиболее распространенной причиной хронических заболеваний

● **Рисунок 1.** Блок-схема для метаболически ассоциированной жировой болезни печени и ее подкатегорий  
● **Figure 1.** Flow-chart for metabolic-associated fatty liver disease and its subcategories



Стеатоз печени (СП), диагностированный гистологически или с помощью визуализации, имеет много потенциальных этиологий. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени определяется как наличие СП в сочетании по крайней мере с одним кардиометаболическим фактором риска при отсутствии другой заметной причины. Количество потребляемого алкоголя, характер употребления алкоголя и тип потребляемого алкоголя следует оценивать у всех лиц с СП с использованием подробного анамнеза, психометрических инструментов и/или проверенных биомаркеров.

печени в мире, поражающей 35–40% взрослого населения [6]. Наличие МАЖБП тесно связано с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), ожирением и другими кардиометаболическими факторами риска. МАЖБП ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, печеночных и внепеченочных злокачественных новообразований, включая печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Несмотря на то что МАЖБП является следствием пандемии ожирения, около 10–20% пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием [7]. Так, согласно последнему метаанализу Y. Shi et al., распространенность МАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% [8, 9].

Таким образом, высокое социально-экономическое значение МАЖБП делает ее глобальной проблемой, требующей решения со стороны медицинских сообществ [10].

### ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Хроническое употребление алкоголя приводит к повреждению печени через механизмы, включающие окислительный стресс, высвобождение воспалительных цитокинов и выработку ацетальдегида [11]. Метаболизм этанола в гепатоцитах генерирует ацетальдегид, токсичный метаболит, который повреждает клеточные белки и ДНК. Употребление алкоголя также активирует клетки Купфера, вызывая высвобождение провоспалительных цитокинов, которые усиливают повреждение гепатоцитов и способствуют прогрессированию фиброгенеза [12]. Исследования показывают, что вызванный алкоголем окислительный стресс играет важную роль в повреждении печени, в основном за счет активации никотинамид-дениндинуклеотидфосфатоксидазы (НАДФН) и цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), что приводит к перепроизводству активных форм кислорода (АФК) [13]. Кроме того, вызванные алкоголем изменения в микробиоте кишечника способствуют повреждению печени, высвобождая эндотоксины, которые дополнительно активируют иммунные реакции печени [14].

АБП является одним из основных заболеваний печени, связанных с высоким уровнем смертности. Ежегодно в мире происходит около 3 млн смертей, причиной которых является алкоголь. АБП охватывает спектр повреждений печени – от бессимптомного стеатоза, алкогольного стеатогепатита, фиброза до цирроза.

### РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОМ ДЕЙСТВИИ

В традиционной медицине лекарственные травы использовались на протяжении столетий в различных культурах и регионах, а знания передавались из поколения в поколение. Они являются неотъемлемым компонентом здравоохранения, особенно в регионах с богатым биоразнообразием и этномедицинским наследием.

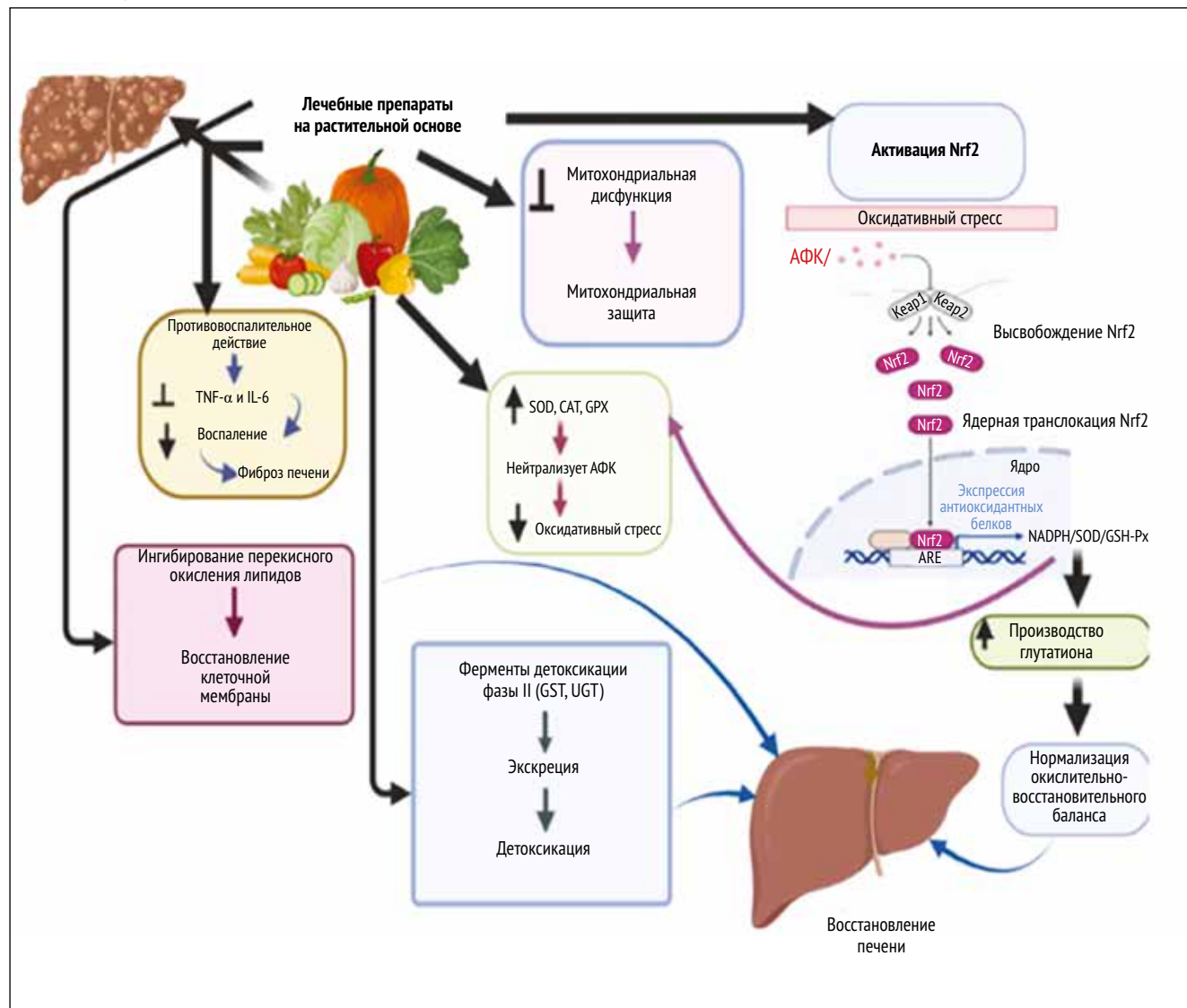
Традиционные медицинские практики опираются на природные ресурсы, такие как растения, минералы и вещества животного происхождения, которые, как считается, обладают терапевтическими свойствами. Лекарственное использование растений в их естественной и необработанной форме возникло из наблюдения за тем, что некоторые съедобные растения могут влиять на определенные функции организма [15]. На протяжении тысяч лет растения служили основным источником лекарств. Их терапевтическое действие реализуется через различные механизмы, включая антиоксидантную активность, регуляцию ферментов и иммунную модуляцию, что способствует их эффективности в лечении хронических заболеваний [16]. В последние годы среди исследователей и ученых растет интерес к выявлению потенциальных гепатопротекторных агентов, полученных из растений, для создания инновационных современных методов лечения различных заболеваний печени [17].

### ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БИОАКТИВНЫХ ФИТОХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Многочисленные исследования *in vivo*, *in vitro* и *ex vivo* показали, что биоактивные полифенолы обладают широким спектром терапевтических эффектов, таких как иммуномодулирующие, антимикробные, антиоксидантные, антимутагенные, гиполипидемические, гипогликемические, гастро- и гепатопротекторные, противовоспалительные, противораковые и химиопрофилактические свойства [18]. Биоактивные компоненты помогают снизить вредное воздействие лекарств, химических веществ и их метаболитов путем модуляции внутриклеточных сигнальных путей. Они активируют молекулу ядерного фактора эритроидного 2-родственного фактора 2 (Nrf2) через пути внеклеточной сигнальной киназы (ERK) и PI3K/Akt, которые, в свою очередь, регулируют различные факторы транскрипции. Однако эти компоненты также могут оказывать негативное влияние на сигнальные пути SP/Nuclear Receptor 1 (SP/NR1). В целом биоактивные соединения необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным лекарствами и химическими веществами. Они помогают нормализовать внутриклеточные уровни ферментов, защищают клетки от токсичности и способствуют детоксикации вредных соединений внутри клетки [19].

Гепатопротекторные растительные препараты (силимарин, трифала, филлантус амарус и др.) защищают печень от вредного воздействия посредством различных механизмов, напрямую или косвенно воздействуя на гепатоциты. Данные механизмы включают повышение уровня антиоксидантов или снижение образования АФК, ингибирование ферментов цитохрома P450, регулирование уровня ферментов печени, снижение перекисного окисления липидов и повышение уровня глутатиона или других восстанавливающих эквивалентов. Эти действия в совокупности способствуют поддержанию надлежащей функции печени и защите ее от повреждений [20], как показано на *рис. 2*.

- **Рисунок 2.** Растительные терапевтические препараты защищают печень, уменьшая воспаление (TNF- $\alpha$ , IL-6), ингибируя перекисное окисление липидов и восстанавливая клеточные мембраны
- **Figure 2.** Plant-based therapeutic drugs protect the liver by reducing inflammation (TNF- $\alpha$ , IL-6), inhibiting lipid peroxidation, and restoring cell membranes



## РОЛЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СНИЖЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

В последнее время растительные продукты привлекают значительное внимание исследователей во всем мире благодаря своему потенциалу в лечении хронических заболеваний печени. Это связано с их широкой доступностью, стойким терапевтическим эффектом и минимальными побочными эффектами [21]. Растительные препараты играют важную роль в регенерации клеток печени, ускорении процесса заживления и лечении различных заболеваний печени. Многочисленные традиционные растительные средства были протестированы на предмет их антиоксидантных свойств и гепатопротекторного действия на экспериментальных моделях животных, а также в лечении пациентов с заболеваниями печени [22]. Ключевые растительные биоактивные соединения с гепатопротекторными свойствами представлены в таблице [23–25].

## СИЛИМАРИН

Силимарин – активное соединение, полученное из *Silybum marianum* (L.) Gaertn., широко известного как «расторопша пятнистая», – является одним из старейших растений, используемых для лечения заболеваний печени [23, 29]. Основными компонентами силимарина являются силибинин, силидианин, силикристин и изосилибинин. Среди них силибинин широко используется благодаря своим гепатопротекторным и противораковым свойствам [30]. Он также уменьшает выработку и пролиферацию Т-клеток за счет снижения провоспалительных цитокинов при одновременном повышении противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10) [31]. Силибинин способствует образованию ямок и пузырьков, покрытых клатрином, в гепатоцитах, нарушая эндоцитарный путь, связанный с клатрином, и препятствуя абсорбции и перемещению трансферрина [19].



- **Таблица.** Растительные биоактивные соединения с гепатопротекторными свойствами [23–25]  
 ● **Table.** Plant-derived bioactive compounds with hepatoprotective properties [23–25]

Растительный препарат	Растительный источник	Биологическое свойство	Механизм действия	Ссылки
<b>Силимарин</b>	<i>Silybum marianum</i>	Антиоксидантное, противовоспалительное, гепатопротекторное, желчегонное	Антиоксидант, снижает перекисное окисление липидов	[23]
<b>Трифала</b>	1. <i>Emblca officinalis</i> (семейство <i>Euphorbiaceae</i> ) 2. <i>Terminalia bellerica</i> (семейство <i>Combretaceae</i> ) 3. <i>Terminalia chebula</i> (семейство <i>Combretaceae</i> )	Антиоксидантное, детоксицирующее, гепатопротекторное	Обладает антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион S-трансфераза и глутатионпероксидаза	[24, 25]
<b>Филлантус амарус</b>	<i>Phyllanthus amarus</i>	Антиоксидантное, противовоспалительное, детоксицирующее, гепатопротекторное	Защищает клетки печени от повреждений токсинами, обладает антиоксидантными, цитопротекторными, гастропротекторными эффектами	[24]
<b>Имбирь</b>	<i>Zingiber officinale</i>	Антиоксидантное, противовоспалительное	Стимулирует термогенез, что приводит к повышению скорости метаболизма, способствует снижению избыточного веса [26, 27], повышает уровень микросомального цитохрома P450-зависимой арилгидроксилазы, поддерживает детоксикационную функцию печени [28]	[24]

Силимарин оказывает гепатопротекторное действие посредством различных механизмов, наиболее распространенными из которых являются модуляция ферментативных и неферментативных биохимических маркеров печени и индукция экспрессии ядерного фактора эритроидного 2-родственного фактора 2 (Nrf2) [32]. Защитное действие силимарина против окислительного стресса частично объясняется снижением внутриклеточного кальция в модели перфузируемых иммобилизованных гепатоцитов, что приводит к улучшению функции гепатоцитов [33].

### Механизмы действия силимарина

Механизмы действия силимарина многогранны [23, 24, 34]:

**Антиоксидантное действие:** силимарин является мощным поглотителем свободных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза) и уровень глутатиона в печени.

**Мембраностабилизирующее действие:** взаимодействует с фосфолипидами клеточных мембран гепатоцитов, предотвращая их повреждение токсинами (например, альфа-аманитином бледной поганки) и стабилизируя их структуру.

**Противовоспалительное действие:** ингибирует активацию транскрипционного фактора NF-κB, снижая продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) и ферментов (ЦОГ-2, 5-ЛОГ).

**Антифибротическое действие:** подавляет активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, снижает синтез коллагена. Исследования на моделях фиброза у животных показали способность силимарина замедлять накопление коллагена.

**Регенеративное действие:** стимулирует синтез РНК и белка в гепатоцитах, способствуя их регенерации.

**Влияние на метаболизм:** есть данные о положительном влиянии силимарина (особенно силибина) на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы и липидов, в том числе через активацию PPAR-γ рецепторов.

Силимарин продемонстрировал гепатопротекторную активность при различных токсических поражениях печени (алкоголь, парацетамол, тетрахлорметан, мышьяк) в экспериментальных и некоторых клинических исследованиях [35–39]. Обзоры и монографии подтверждают его широкое применение в гепатологии и онкологии [40]. Экспертная группа специалистов проанализировала имеющиеся данные и пришла к единому мнению о гепатопротекторном и гепатотропном эффекте оригинального силимарина в дозе 140 мг три раза в день, который оказывает направленное воздействие на общую выживаемость при таких хронических заболеваниях печени, как АБП, НАЖБП/неалкогольный стеатогепатит, МАЖБП и ЛПП. Продолжительность лечения может составлять от 2–3 мес. в легких случаях до 12 мес. в тяжелых случаях [23].

Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации ВОЗ (АТХ), силимарин относится к препаратам для лечения печени (A05BA03).

### ТРИФАЛА

Трифала [25], используемая в аюрведической и традиционной медицине, представляет собой комбинацию сушеных плодов 3 растений: *Phyllanthus emblica* Linn., *Terminalia chebula* Retz. и *Terminalia bellerica* Roxb. [41]. Основными компонентами трифалы являются танины, галловая кислота, эллаговая кислота и хебулиновая кислота [41].

Многочисленные исследования показали, что трифала обладает многофункциональным действием, включая противомикробное, антиоксидантное, противовоспалительное, химиопрофилактическое, радиопротекторное и иммуномодулирующее [42]. Основные цели применения трифалы в настоящее время – снижение уровня липидов, снижение уровня глюкозы в крови, борьба с ожирением, противодиазейное действие.

На сегодняшний день проведено несколько нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки антигиперлипидемического и антигипергликемического действия трифалы, а также ее влияния на снижение веса. В систематическом обзоре W. Phimarn et al. обобщены данные РКИ, доступных в настоящее время, для оценки влияния добавок трифалы на пациентов с кардиометаболическим риском, что позволяет получить исчерпывающее клиническое доказательство эффективности трифалы [25]. Эти данные показывают, что трифала, используемая в качестве монотерапии, может значительно улучшить уровень глюкозы в крови, липидный профиль и антропометрические параметры [43]. Было несколько побочных эффектов, связанных с приемом трифалы, однако нарушения функции печени и почек не наблюдались.

Влияние трифалы на липидный профиль свидетельствует об эффективности трифалы в снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Гиполипидемические свойства трифалы объясняются ее способностью снижать абсорбцию холестерина, ингибировать ГМГ-КоА-редуктазу и регулировать накопление липидов за счет уменьшения экспрессии адипогенных генов [25]. Ранее сообщалось о том, что снижение уровня ЛПНП-холестерина, ОХС и ТГ связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Метаанализ показал, что у пациентов с низким риском, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, наблюдается снижение уровня ЛПНП-холестерина, и это снижение ассоциировано с уменьшением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Систематический обзор W. Phimarn et al. показал, что лечение трифалой значительно снизило уровень сахара в крови натощак и гликозилированный гемоглобин у пациентов с диабетом [25]. Возможными механизмами сахароснижающей активности трифалы могут быть снижение резистентности к инсулину и увеличение усвоения глюкозы за счет усиления сигнальных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и инкретиновой системой и циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), а также за счет модуляции пролиферации островковых  $\beta$ -клеток.

РКИ показали, что добавление трифалы снизило массу тела, индекс массы тела и окружность талии. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе этих наблюдаемых эффектов, заключались в том, что трифала регулирует экспрессию ССАТ/энхансер-связывающих белков (С/ЕВР) и PPAR $\gamma$  и блокирует адипогенез путем стимуляции сигнализации Wnt/ $\beta$ -катенина. Нарушение

регуляции адипоцитов является фактором, который связан с дисбалансом гомеостаза организма и противовоспалительными механизмами. В результате ожирение вызывает метаболические осложнения и увеличивает сердечно-сосудистый риск [45]. Несмотря на то что прием трифалы значительно снизил массу тела, индекс массы тела и окружность талии, продолжительность лечения в отобранных исследованиях была короткой – максимум 3 мес.

### Механизмы действия трифалы

**Антиоксидантное действие:** трифала богата полифенолами, включая галловую кислоту, эллаговую кислоту, чебулиновую кислоту, флавоноиды (например, рутин из эмблики), которые обладают выраженными антиоксидантными свойствами, нейтрализуя свободные радикалы и защищая клетки от окислительного повреждения.

**Противовоспалительное действие:** компоненты трифалы могут ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов.

**Улучшение пищеварения и детоксикации:** традиционно трифала используется для улучшения пищеварения, нормализации функции кишечника и как мягкое детоксицирующее средство.

### ФИЛЛАНТУС АМАРУС

Филлантус амарус (*Phyllanthus amarus*) – лекарственное растение, широко используемое в традиционной медицине Азии, Африки и Южной Америки для лечения заболеваний печени, почек и других состояний. Фитохимический состав включает лигнаны (филлантин, гипофиллантин), флавоноиды, алкалоиды, танины [46].

### Основные фармакологические эффекты [46]

**Гепатопротекторное действие:** защищает гепатоциты от повреждения различными токсинами (CCl $_4$ , алкоголь, парацетамол, галактозамин) в экспериментальных моделях, что связывают с антиоксидантными, противовоспалительными и мембраностабилизирующими свойствами.

**Антиоксидантная активность:** обусловлена наличием фенольных соединений, способных нейтрализовать свободные радикалы и ингибировать перекисное окисление липидов.

**Противовоспалительное действие:** снижает продукцию провоспалительных медиаторов.

Отмечен синергический гепатопротекторный эффект при совместном применении стандартизированного экстракта *Phyllanthus amarus* и силимарина против CCl $_4$ -индуцированной гепатотоксичности.

Исследование H.J. Patel et al. на 98 пациентах с повреждением печени показало, что лечение *Phyllanthus amarus* приводило к снижению уровня АЛТ и билирубина ( $p < 0,0001$ ), при этом наблюдалось повышение уровня гемоглобина [47]. Препарат *Phyllanthus amarus* проявлял высокую гепатопротекторную активность за счет повышения уровня гемоглобина и снижения уровня АЛТ

и билирубина. Исследование K.S. Idowu et al. на животных также показало, что экстракт *Phyllanthus amarus* вызывал значительное снижение общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, при этом наблюдалось повышение уровня ЛПВП по сравнению с контрольной группой [48]. Гепатопротекторное действие экстракта зависит от дозы. Максимальная доза, использованная для лечения (200 мг/кг), показала лучшую активность, чем силимарин, стандартный препарат.

**Влияние на метаболизм:** галловая кислота, один из ключевых компонентов, продемонстрировала способность улучшать биохимические показатели у пациентов с СД2, предотвращать окислительное повреждение ДНК, а в экспериментах на крысах – уменьшать дислипидемию, гепатостеатоз и оксидативный стресс, вызванные высокожировой диетой [24].

## ИМБИРЬ

Имбирь [24, 49, 50] содержит множество биоактивных соединений, таких как гингеролы, шогололы, зингерон, парадолы.

### Основные фармакологические эффекты, релевантные для гепатопротекции

**Противовоспалительное действие:** ингибирует ЦОГ, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и хемокинов.

**Антиоксидантное действие:** нейтрализует свободные радикалы, повышает активность антиоксидантных ферментов.

**Влияние на метаболизм:** исследования показывают, что имбирь и его компоненты (например, гингерон А) могут оказывать положительное влияние на липидный обмен, уменьшать ожирение и воспаление жировой ткани в экспериментах на животных, что косвенно может быть полезно при НАЖБП.

**Улучшение пищеварения:** традиционно используется для стимуляции пищеварения, уменьшения тошноты и рвоты.

В исследовании M. Rahimlou et al. прием имбиря привел к значительному снижению уровня аланинаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, воспалительных цитокинов, а также индекса инсулинорезистентности и степени гепатостеатоза по сравнению с плацебо [50]. Значимого влияния приема имбиря на фиброз печени и аспартатаминотрансферазу не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повреждения печени представляют собой серьезную проблему при лечении различных заболеваний этого органа. Эффективность терапевтического воздействия на уменьшение последствий гепатотоксичности может быть расширена за счет применения препаратов растительного происхождения. Большой потенциал в этом направлении показывают такие фитопрепараты, как силимарин, трифала, имбирь и представители рода *Phyllanthus*. Уникальный комплекс указанных растительных экстрактов содержится в Фортификат Гепато. Такая комбинация предполагает возможность синергического эффекта за счет воздействия на различные звенья патогенеза заболеваний печени. Например, сочетание антиоксидантных свойств всех компонентов, противовоспалительной активности силимарина, филлантуса и имбиря, специфического мембраностабилизирующего действия силимарина, а также детоксицирующего и метаболически активного потенциала трифалы и филлантуса может обеспечивать более выраженный и комплексный гепатопротекторный эффект по сравнению с монопрепаратами.

Препарат применяется в качестве биологически активной добавки к пище, выступая дополнительным источником флаволигнанов, флавоноидов и полифенольных соединений. Он используется как средство для защиты клеток печени, улучшения процессов обмена веществ, контроля массы тела и аппетита, нормализации моторных функций желудочно-кишечного тракта, а также для улучшения желчевыделения и коррекции микробиоты.

В настоящее время фитокомплекс, содержащий силимарин, трифалу, имбирь и растения рода *Phyllanthus*, проходит клинические исследования в РФ.

Фитопрепараты стали весьма многообещающей альтернативой традиционным фармацевтическим препаратам, особенно в сфере защиты печени и нормализации микробиоты. Их эффективность в сочетании с минимальными побочными эффектами и дополнительными преимуществами диетических компонентов делает их предпочтительным выбором по сравнению с синтетическими препаратами, которые часто связаны с риском токсичности. Растительные гепатопротекторные агенты отличаются своей безопасностью, эффективностью, внося значительный вклад в поддержание здоровья и функции печени.



Поступила / Received 22.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2025

Принята в печать / Accepted 09.09.2025

## Список литературы / References

- Pandey B, Baral R, Kaundinnayana A, Panta S. Promising hepatoprotective agents from the natural sources: a study of scientific evidence. *Egypt Liver J.* 2023;13(1):14. <https://doi.org/10.1186/s43066-023-00248-w>.
- Golabi P, Paik JM, Eberly K, de Avila L, Alqahtani SA, Younossi ZM. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral Hepatitis B and C. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100556. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100556>.
- Zhai M, Liu Z, Long J, Zhou Q, Yang L, Zhou Q, Dai Y. The incidence trends of liver cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis via the GBD study 2017. *Sci Rep.* 2021;11(1):5195. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84577-z>.
- 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>.
- Маев ИВ, Полунина ТЕ. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Терапевтический Архив.* 2023;95(8):611–620. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329>.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts.* 2024;17(4):374–444. <https://doi.org/10.1159/000539371>.
- Bilson J, Cuthbertson DJ, Byrne CD. Evolving models of care in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, recognising

- its population burden and the impact of metabolic dysfunction on incident rates of hepatic and extrahepatic outcomes. *Metab Target Organ Damage*. 2025;5:27. <https://doi.org/10.20517/mtod.2025.28>.
7. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Lazarus JV, Wong VW, Yilmaz Y, Duseja A et al. Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2025;169(5):1017–1032.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.02.044>.
8. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
8. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21<sup>st</sup> century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
9. Shi Y, Wang Q, Sun Y, Zhao X, Kong Y, Ou X et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):378–387. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001270>.
10. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. 2022;399(10319):61–116. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01701-3).
11. Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhandra AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol*. 2020;12(7):332–349. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i7.332>.
12. Aghara H, Chadha P, Zala D, Mandal P. Stress mechanism involved in the progression of alcoholic liver disease and the therapeutic efficacy of nanoparticles. *Front Immunol*. 2023;14:1205821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205821>.
13. Contreras-Zentella ML, Villalobos-García D, Hernández-Muñoz R. Ethanol metabolism in the liver, the induction of oxidant stress, and the antioxidant defense system. *Antioxidants*. 2022;11(7):1258. <https://doi.org/10.3390/antiox11071258>.
14. Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Durán-González P, Morales-García JA, Segovia-Rodríguez L et al. The immune system through the lens of alcohol intake and gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7485. <https://doi.org/10.3390/ijms22147485>.
15. Eshete MA, Molla EL. Cultural significance of medicinal plants in healing human ailments among Guji semi-pastoralist people, Suro Barguda District, Ethiopia. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2021;17(1):61. <https://doi.org/10.1186/s13002-021-00487-4>.
16. Ugwu CE, Suru SM. Medicinal plants with hepatoprotective potentials against carbon tetrachloride-induced toxicity: a review. *Egypt Liver J*. 2021;11:88. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00161-0>.
17. Yashmi F, Fakhri S, Shiri Varnamkhasti B, Amin MN, Khireghesh MR, Mohammadi-Noori E, Khan H. Defining the mechanisms behind the hepatoprotective properties of curcumin. *Arch Toxicol*. 2024;98(8):2331–2351. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03758-7>.
18. Li H, Liang J, Han M, Gao Z. Polyphenols synergistic drugs to ameliorate nonalcoholic fatty liver disease via signal pathway and gut microbiota: A review. *J Adv Res*. 2025;68:43–62. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.03.004>.
19. Gupta A, Pandey AK. Plant secondary metabolites with hepatoprotective efficacy. In: Galanakis CM (ed.). *Nutraceuticals and Natural Product Pharmacaceuticals*. Academic Press; 2019, pp. 71–104. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816450-1.00003-9>.
20. Zhou M, Deng Y, Liu M, Liao L, Dai X, Guo C et al. The pharmacological activity of berberine, a review for liver protection. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173655. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173655>.
21. Aladejana EB, Aladejana AE. Hepatoprotective activities of polyherbal formulations: A systematic review. *J Med Plants Econ Dev*. 2023;7(1):a206. <https://doi.org/10.4102/jomped.v7i1.206>.
22. Foghis M, Bungau SG, Bungau AF, Vesa CM, Purza AL, Tarce AG et al. Plants-based medicine implication in the evolution of chronic liver diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023;158:114207. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114207>.
23. Aghemo A, Alekseeva OP, Angelico F, Bakulin IG, Bakulina NV, Bordin D et al. Role of silymarin as antioxidant in clinical management of chronic liver diseases: a narrative review. *Ann Med*. 2022;54(1):1548–1560. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2069854>.
24. Орлова СВ, Водолазкая АН, Тарасова ОИ, Никитина ЕА, Прокопенко ЕВ, Балашова НВ и др. Фитонутриенты в комплексной диетотерапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит*. 2024;16(1):13–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>.
24. Orlova SV, Vodolazkaya AN, Tarasova OI, Nikitina EA, Prokopenko EV, Balashova NV et al. Phytonutrients in complex diet therapy for alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Alphabet*. 2024;16(1):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-16-13-18>.
25. Phimarn W, Sungthong B, Itabe H. Effects of Triphala on Lipid and Glucose Profiles and Anthropometric Parameters: A Systematic Review. *J Evid Based Integr Med*. 2021;26:2515690X211011038. <https://doi.org/10.1177/2515690X211011038>.
26. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, Li HB. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>.
27. Suk S, Kwon GT, Lee E, Jang WJ, Yang H, Kim JH et al. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1700139. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700139>.
28. Nirmala K, Prasanna Krishna T, Polasa K. Modulation of xenobiotic metabolism in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) fed rats. *Int J Nutr Metab*. 2010;2(3):56–62. Available at: <https://academicjournals.org/journal/IJNAM/article-abstract/E09ECB14080>.
29. Eita AAB. Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): an overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *J Oral Biosci*. 2022;64(1):71–76. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.12.005>.
30. Boojar MMA, Boojar MMA, Golmohammad S. Overview of Silibinin antitumor effects. *J Herb Med*. 2020;23:100375. <https://doi.org/10.1016/j.jhermed.2020.100375>.
31. Arab FL, Yousefi F, Jaafari MR, Rajabian A, Dana H, Tabasi N et al. Evaluation of the immune-modulatory, anti-oxidant, proliferative, and anti-apoptotic effects of nano-silymarin on mesenchymal stem cells isolated from multiple sclerosis patients' adipose tissue sources. *J Funct Foods*. 2024;113:105958. Available at: <https://agris.fao.org/search/en/providers/122436/records/6759786cc7a957febdf7f915>.
32. Chen JY, Yang YJ, Meng XY, Lin RH, Tian XY, Zhang Y et al. Oxysphoridine inhibits oxidative stress and inflammation in hepatic fibrosis via regulating Nrf2 and NF-κB pathways. *Phytomedicine*. 2024;132:155585. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155585>.
33. Sahoo DK, Heilmann RM, Paital B, Patel A, Yadav VK, Wong D, Jergens AE. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol*. 2023;14:1217165. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1217165>.
34. Pferschy-Wenzig EM, Atanasov AG, Malainer C, Noha S, Kunert O, Schuster D et al. Identification of Isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Nat Prod*. 2014;77:842–847. <https://doi.org/10.1021/np400943b>.
35. Das S, Roy P, Auddy RG, Mukherjee A. Silymarin nanoparticle prevents paracetamol-induced hepatotoxicity. *Int J Nanomed*. 2011;6:1291–1301. <https://doi.org/10.2147/IJN.S15160>.
36. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern Med Rev*. 1998;3(6):410–421. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9855566/>.
37. Trappolieri M, Caligiuri A, Schmid M, Bertolani C, Failli P, Vizzutti F et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2009;50(6):1102–1111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.02.023>.
38. Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology*. 1997;26(3):643–649. <https://doi.org/10.1002/hep.510260316>.
39. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren C, DeCarli LM. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(4):336–339. <https://doi.org/10.1097/00004836-200310000-00013>.
40. Tyagi A, Agarwal C, Harrison G, Glode LM, Agarwal R. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDK1-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1711–1720. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh180>.
41. Peterson CT, Denniston K, Chopra D. Therapeutic Uses of Triphala in Ayurvedic Medicine. *J Altern Complement Med*. 2017;23(8):607–614. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0085>.
42. Belapurkar P, Goyal P, Tiwari-Barua P. Immunomodulatory effects of triphala and its individual constituents: a review. *Indian J Pharm Sci*. 2014;76(6):467–475. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4293677/>.
43. Salunke M, Banjare J, Bhalerao S. Effect of selected herbal formulations on anthropometry and body composition in overweight and obese individuals: randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Herb Med*. 2019;17-18:100298. <https://doi.org/10.1016/j.jhermed.2019.100298>.
44. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).



45. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>.
46. Choubey S, Varughese LR, Kumar V, Beniwal V. Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. *Pharm Pat Anal*. 2015;4(4):305–315. <https://doi.org/10.4155/ppa.15.14>.
47. Patel HJ, Patel JS, Patel KN, Seth AK, Patel KD. Clinical study of hepatoprotective drug *Phyllanthus amarus*. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2010;1(2):335. Available at: <https://www.rjpbcs.com/pdf/Old%20files/47.pdf>.
48. Idowu KS, Olaoye AB, Awonegan AP. The effect of *Phyllanthus amarus* leaf extract on the lipid profile of gentamicin-induced hepatotoxicity in albino rats. *GSC Biol Pharm Sci*. 2024;28(3):233–239. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2024.28.3.0331>.
49. Vasala PA. Ginger. In: Peter KV (ed.). *Handbook of Herbs and Spices*. CRC Press, Woodhead Pub; 2001. Vol. 1, pp. 195–206. Available at: <https://www.drhazhan.com/Handbook%20of%20herbs%20and%20spices.pdf>.
50. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz SA. Ginger Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Hepat Mon*. 2016;16(1):e34897. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.34897>.

#### Информация об авторе:

**Полунина Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; poluntan@mail.ru

#### Information about the author:

**Tatiana E. Polunina**, 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; poluntan@mail.ru

# Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в многопрофильных стационарах города Москвы в период с 2022 по 2024 г.

Д.Т. Дичева<sup>1</sup>, Р.М. Брехунец<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>1✉</sup>, dna-mit@mail.ru, Е.Г. Лебедева<sup>1</sup>, О.Е. Березутская<sup>2</sup>, Н.Л. Головкина<sup>2</sup>, Р.И. Шабуров<sup>1,3</sup>, С.В. Черёмушкин<sup>1,3,4</sup>, И.В. Маев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>2</sup> Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, стр. 26

<sup>3</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125315, Россия, Москва, ул. Часовая, д. 20, стр. 1

<sup>4</sup> Центральная дирекция здравоохранения – филиал ОАО «РЖД»; 123557, Россия, Москва, ул. Малая Грузинская, д. 52а, стр. 1

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени, поражающее приблизительно четверть населения мира и ставшее проблемой мирового здравоохранения.

**Цель.** Определить распространенность НАЖБП среди пациентов многопрофильных стационаров Москвы.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось методом рандомного скрининга пациентов. Обязательным критерием постановки диагноза НАЖБП, помимо наличия стеатоза, послужило наличие как минимум 2 кардиометаболических рисков. Всем пациентам проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, транзитная эластография (ТЭ) с функцией CAP (контролируемый параметр затухания). Оценивалась сила хвата рук (СХР) методом кистевой динамометрии. У пациентов-мужчин проведена оценка степени эректильной дисфункции (ЭД) по критериям IIEF-5 (International Index of Erectile Function).

**Результаты.** Всего обследовано 449 пациентов, из них у 213 (47,4%) выявлена НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП 143 – мужчины, 70 – женщины. Средний возраст обследованных –  $49,3 \pm 11,6$  года. Среднее значение фиброза по данным ТЭ – 8,9 кПа, среднее значение стеатоза – 294,2 дБ/м. Распределение пациентов по стадиям фиброза: F0–1 – 75 человек (35,2%), F2 – 69 человек (32,4%), F3 – 47 человек (22,1%), F4 – 22 человека (10,3%). Распределение пациентов по стадиям стеатоза печени: S1 – 70 (32,9%), S2 – 81 (38%), S3 – 62 (29,1%). Средний показатель СХР составил 33,9 кг, у 30 (14,1%) пациентов диагностирована саркопения. ЭД диагностирована у 33 (23,1%) пациентов-мужчин. Распределение пациентов по коморбидным состояниям: нарушение толерантности к глюкозе – 74 человека (34,7%), сахарный диабет 2-го типа – 59 (27,7%), дислипидемия – 128 (60,1%), артериальная гипертензия – 80 (37,6%), ишемическая болезнь сердца – 29 (13,6%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – 57 (26,7%), заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, билиарный сладж) – 58 (27,2%), подагра – 26 (12,2%), ЭД (по опроснику IIEF-5) – 56 (39,2%).

**Заключение.** Исследование продемонстрировало, что НАЖБП является крайне распространенным заболеванием в условиях многопрофильных стационаров.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, стеатоз печени, саркопения, сила хвата рук, эректильная дисфункция

**Для цитирования:** Дичева ДТ, Брехунец РМ, Андреев ДН, Лебедева ЕГ, Березутская ОЕ, Головкина НЛ, Шабуров РИ, Черёмушкин СВ, Маев ИВ. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в многопрофильных стационарах города Москвы в период с 2022 по 2024 г. *Медицинский совет.* 2025;19(15):149–155. <https://doi.org/10.21518/ms2025-401>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at Moscow multi-speciality hospitals from 2022 to 2024

Diana T. Dicheva<sup>1</sup>, Renata M. Brekhunets<sup>1</sup>, Dmitriy N. Andreev<sup>1✉</sup>, dna-mit@mail.ru, Ekaterina G. Lebedeva<sup>1</sup>, Olga E. Berezutskaya<sup>2</sup>, Nataliya L. Golovkina<sup>2</sup>, Rafik I. Shaburov<sup>1,3</sup>, Sergey V. Cheremushkin<sup>1,3,4</sup>, Igor V. Maev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>2</sup> Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Bldg. 26, Narodnogo Opolocheniya St., Moscow, 123060, Russia

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 20, Bldg. 1, Chasovaya St., Moscow, 125315, Russia

<sup>4</sup> Central Healthcare Directorate – a branch of JSC "Russian Railways"; 52a, Bldg. 1, Malaya Gruzinskaya St., Moscow, 123557, Russia

## Abstract

**Introduction.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease, which affects approximately a quarter of the world's population and has become a global health problem.

**Aim.** To determine the prevalence of NAFLD among patients of Moscow multi-speciality hospitals.

**Materials and methods.** The study was conducted by random screening of patients. In addition to steatosis, the presence of at least two cardiometabolic risks was a necessary criterion for diagnosing NAFLD. All patients underwent abdominal ultrasound

imaging and transient elastography (TE) with controlled attenuation parameter (CAP). Hand grip strength (HGS) was measured using a handgrip test. Male patients' erectile dysfunction (ED) was assessed using the IIEF-5 (International Index of Erectile Function) criteria.

**Results.** A total of 449 patients were examined. Of these, 213 (47.4%) were diagnosed with NAFLD. Among the NAFLD patients, 143 were men and 70 were women. The mean age of the examined patients was  $49,3 \pm 11,6$  years. According to TE findings, mean fibrosis score was 8.9 kPa and mean steatosis score was 294.2 dB/m. Distribution of patients by stages of fibrosis: F0–1 – 75 patients (35.2%), F2 – 69 patients (32.4%), F3 – 47 patients (22.1%), F4 – 22 patients (10.3%). Distribution of patients by stages of liver steatosis: S1 – 70 (32.9%), S2 – 81 (38%), S3 – 62 (29.1%). The mean hand grip strength (HGS) was 33.9 kg, sarcopenia was diagnosed in 30 patients (14.1%). ED was diagnosed in 33 (23.1%) male patients. Distribution of patients by comorbid conditions: impaired glucose tolerance – 74 people (34.7%), type 2 diabetes mellitus – 9 (27.7%), dyslipidemia – 128 (60.1%), high blood pressure – 80 (37.6%), coronary artery disease – 29 (13.6%), gastroesophageal reflux disease – 57 (26.7%), gallbladder disease (cholelithiasis, biliary sludge) – 58 (27.2%), gout – 26 (12.2%), ED (based on IIEF-5 questionnaire scores) – 56 (39.2%).

**Conclusion.** The study has shown that NAFLD is an extremely common disease in multi-speciality hospital settings.

**Keywords:** non-alcoholic steatohepatitis, fatty liver disease, sarcopenia, handgrip strength, erectile dysfunction

**For citation:** Dicheva DT, Brekhunets RM, Andreev DN, Lebedeva EG, Berezutskaya OE, Golovkina NL, Shaburov RI, Cheremushkin SV, Maev IV. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at Moscow multi-speciality hospitals from 2022 to 2024. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(15):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-401>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это крайне распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени, которое характеризуется наличием стеатоза более чем в 5% гепатоцитов. Различают следующие формы НАЖБП: неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАСГ напрямую связан с прогрессивным течением, развитием некротико-воспалительных изменений, фиброзом и циррозом печени [1]. Известно, что распространенность НАЖБП коррелирует с распространенностью ожирения и является печеночным компонентом метаболического синдрома. Многочисленные исследования демонстрируют высокую встречаемость данного заболевания. Согласно метаанализу Z.M. Younossi et al., глобальная распространенность НАЖБП составляет 32,16% (95% ДИ: 18,40–50,14) [2]. По результатам метаанализа И.В. Маева и соавт., распространенность НАЖБП в России составляет 31,975% (95% ДИ: 24,670–39,755), что коррелирует с мировыми данными [3]. Известно, что приведенные выше данные о распространенности НАЖБП получены в рамках амбулаторного звена здравоохранения, тогда как оценка распространенности НАЖБП среди пациентов многопрофильных стационаров не проводилась.

В 2020 г. была представлена обновленная классификация НАЖБП, разработанная международной группой экспертов [4]. В 2023 г. Дельфийским консенсусом было предложено рассматривать жировую болезнь печени как общий термин, объединяющий различные нозологические формы: метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП); метаболически ассоциированную жировую болезнь печени с чрезмерным употреблением алкоголя (МетАБП) (140–350 г этанола в неделю для женщин, 210–420 г этанола для мужчин в неделю; в среднем 20–50 г в день для женщин, 30–60 г в день для мужчин); алкогольную болезнь печени (АБП); жировую болезнь печени другой установленной этиологии

(лекарственное повреждение печени, болезнь Вильсона, дефицит лизосомной кислой липазы, гипобеталипотеинемия, врожденные дефекты метаболизма, вирусный гепатит С, целиакия); криптогенную жировую болезнь печени [5]. В настоящее время отсутствуют данные о распространенности НАЖБП согласно новой номенклатуре в условиях многопрофильных стационаров.

**Цель исследования** – определить распространенность НАЖБП среди пациентов многопрофильных стационаров (ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», г. Москва; ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“, г. Москва) методом транзитной эластографии (ТЭ) с функцией CAP (Controlled Attenuation Parameter – контролируемый параметр затухания).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось методом случайного скрининга пациентов, госпитализированных или проходящих обследование в рамках амбулаторно-поликлинического отделения многопрофильных стационаров. Данное исследование начато в 2022 г., интерпретация результатов проведена в 2025 г. в соответствии с современной номенклатурой НАЖБП. Обязательным критерием постановки диагноза НАЖБП, помимо наличия стеатоза печени, послужило наличие как минимум 2 нижеуказанных кардиометаболических рисков:

1. Абдоминальное ожирение: окружность талии  $\geq 102/88$  мм для мужчин/женщин соответственно.
2. Артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или прием гипотензивной терапии.
3. Триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л ( $\geq 150$  мг/дл) в крови или прием гиполипидемической терапии.
4. ЛПВП-холестерин  $< 1$  ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) у женщин.
5. Преддиабет: уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) или уровень

глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузочного теста 7,8–11,0 ммоль/л (140–199 мг/дл) или уровень HbA1c 5,7–6,4% (39–47 ммоль/л).

6. HOMA-IR  $\geq 2,5$ .

7. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови  $> 2$  мг/л.

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором были выявлены характерные признаки стеатоза печени (дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность, нечеткость сосудистого рисунка); выполнена ТЭ с функцией CAP. По данным метаанализа и систематического обзора известно, что чувствительность CAP при диагностике минимальной степени стеатоза составляет 87%, специфичность – 91%, отношение шансов диагностического метода (ОШ ДМ) – 84,35. Суммарная чувствительность CAP при выявлении умеренного стеатоза печени составляет 85%, специфичность – 74%, ОШ ДМ – 21,28. При выраженном стеатозе чувствительность составляет 76%, специфичность – 58%, ОШ ДМ – 4,70. Средние значения площади под ROC-кривой (AUROC) для CAP при диагностике стеатоза легкой, среднетяжелой и тяжелой степени составляют 0,96, 0,82 и 0,70 соответственно [6].

Всем пациентам с НАЖБП проводилась рутинная оценка биохимических показателей крови, показателей обмена железа и маркеров вирусных гепатитов. Также оценивалась сила хвата рук (СХР) методом кистевой динамометрии как функциональный маркер ассоциированной саркопении. По данным Европейской группы по изучению саркопении у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), критериями диагностики саркопении являются: СХР  $< 27$  кг у мужчин и  $< 16$  кг у женщин [7].

У обследованных пациентов мужского пола была проведена оценка степени эректильной дисфункции (ЭД) по критериям IIEF-5 (International Index of Erectile Function) путем заполнения опросника. Известно, что ЭД является распространенным заболеванием у мужчин с НАЖБП, и ее развитию способствуют как инсулинорезистентность (ИР), так и низкий уровень тестостерона в сыворотке крови. По данным исследования A.F.A. Hasanain et al., из 192 пациентов с НАЖБП у 88 (45,8%) была диагностирована ЭД [8]. Возможным объяснением сочетания двух состояний является то, что ИР приводит к усилению экспрессии рецепторов эндотелина- $\beta$  в сосудах, что способствует увеличению выработки активных форм кислорода и развитию ЭД [9].

Также всем пациентам с НАЖБП было предложено заполнить шкалу оценки усталости FAS (Fatigue Assessment Scale), состоящую из 10 вопросов, 5 из которых отражают физическую усталость, а остальные 5 – умственную утомляемость. Результаты могут варьироваться от 10 до 50 баллов. Оценка в 22 балла и выше свидетельствует о клинически значимой усталости [10]. В исследовании M. Sharma et al. значительное улучшение показателей по шкале FAS было отмечено после проведения противовирусной терапии при хроническом гепатите С [11]. Шкала FAS рекомендуется к использованию для оценки утомляемости у пациентов с хроническими заболеваниями печени [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 449 пациентов, из них с НАЖБП – 213 (47,4%), МетАБП – 62 (13,8%), хроническим вирусным гепатитом С – 60 (13,4%), холестатическими заболеваниями печени – 59 (13,1%), хроническим вирусным гепатитом В – 32 (7,1%), лекарственно-индуцированным поражением печени – 18 (4%), гемохроматозом – 5 (1,2%) (рис. 1).

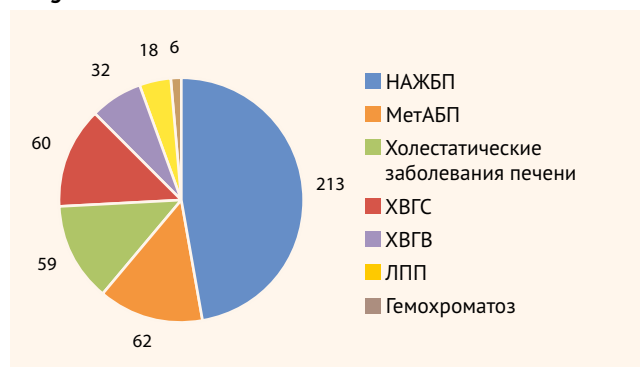
Из 213 пациентов с НАЖБП 143 были мужчинами, 70 – женщинами. Средний возраст обследованных лиц составил  $49,3 \pm 11,6$  года: у мужчин –  $49,1 \pm 11,6$  года, у женщин –  $50,3 \pm 12,1$  года. Медиана индекса массы тела – 32,4 (95% ДИ: 30,7–32,8). Среднее значение фиброза по данным ТЭ – 8,9 кПа, среднее значение стеатоза – 294,2 дБ/м.

Распределение пациентов по стадиям фиброза выглядело следующим образом: F0–1 – 75 человек (35,2%), F2 – 69 человек (32,4%), F3 – 47 человек (22,1%), F4 – 22 человека (10,3%) (рис. 2). Распределение пациентов по стадиям стеатоза печени: S1 – 70 (32,9%), S2 – 81 (38%), S3 – 62 (29,1%) (рис. 3).

По данным кистевой динамометрии средний показатель СХР составил 33,9 кг, у 30 (14,1%) пациентов диагностирована саркопении. Частота встречаемости коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП приведена в таблице.

● **Рисунок 1.** Структура заболеваний печени

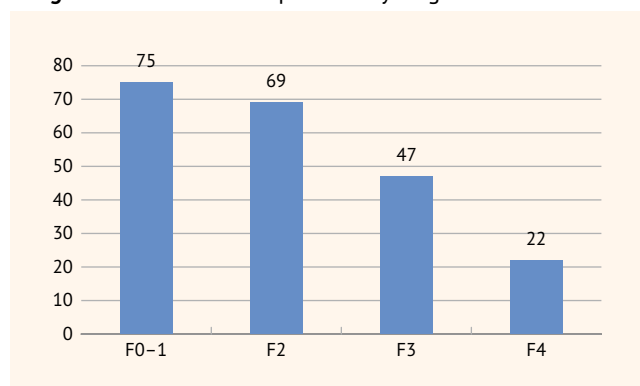
● **Figure 1.** Profile of liver diseases



НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; МетАБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени с чрезмерным употреблением алкоголя; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ХВГВ – хронический вирусный гепатит В; ЛПП – лекарственно-индуцированное поражение печени.

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по стадиям фиброза печени

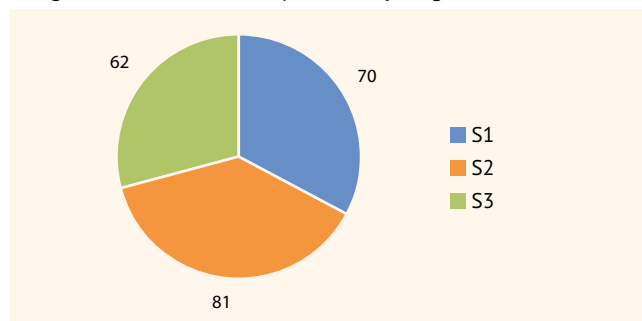
● **Figure 2.** Distribution of patients by stages of liver fibrosis





● **Рисунок 3.** Распределение пациентов по стадиям стеатоза печени

● **Figure 3.** Distribution of patients by stages of liver steatosis



● **Таблица.** Ассоциированные состояния у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (n = 213)

● **Table.** Associated clinical conditions in patients with non-alcoholic fatty liver disease (n = 213)

Ассоциированные состояния у пациентов с НАЖБП	Количество пациентов, n (%)
Экзогенно-конституциональное ожирение	193 (90,6%)
Нарушение толерантности к глюкозе	74 (34,7%)
Сахарный диабет 2-го типа	59 (27,7%)
Дислипидемия	128 (60,1%)
Артериальная гипертензия	80 (37,6%)
Ишемическая болезнь сердца	29 (13,6%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	57 (26,7%)
Заболевания желчного пузыря (желчно-каменная болезнь, билиарный сладж)	58 (27,2%; 21 мужчина – 36,2%, 37 женщин – 63,8%)
Саркопения (по данным кистевой динамометрии)	30 (14,1%)
Подагра	26 (12,2%)
Эректильная дисфункция (по опроснику IIEF-5)	56 (39,2%)
Оценка усталости по шкале FAS (22 балла и более)	48 (22,5%)

## ОБСУЖДЕНИЕ

НАЖБП остается одной из ключевых медико-социальных проблем современности, тесно связанной с эпидемией ожирения, ИР и кардиометаболическими нарушениями. Ее распространенность продолжает расти, что требует усиления мер ранней диагностики, особенно среди пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией. В настоящее время патогенез НАЖБП объясняется теорией «множественных параллельных ударов» [13, 14]. Согласно данной концепции, развитие заболевания происходит в результате одновременно-го воздействия нескольких факторов. Одним из ключевых механизмов является ИР, которая приводит к нарушению сигнальных путей инсулина, усиливает липолиз в жировой ткани, повышая уровень свободных жирных кислот в печени и стимулируя липогенез [15]. Митохондриальная дисфункция способствует нарушению  $\beta$ -окисления жирных

кислот и накоплению реактивных форм кислорода, которые, в свою очередь, приводят к окислительному стрессу, повреждению гепатоцитов и воспалению [16]. Также свой вклад в развитие НАЖБП вносят генетические факторы: полиморфизмы генов (*PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*) нарушают метаболизм липидов, способствуя развитию фиброза [17]. Изменение кишечной микробиоты усиливает проницаемость кишечного барьера, что провоцирует эндотоксемию и активацию TLR4-зависимого воспаления в печени [18]. Эти процессы взаимно усиливаются, приводя к развитию фиброза, цирроза и повышению риска образования гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным исследования ЭССЕ-РФ3, показатель роста распространенности НАЖБП в российской популяции в целом составляет +7,9% (ЭССЕ-РФ2 – 39,2 vs ЭССЕ-РФ3 – 42,3%) [19]. Настоящее исследование демонстрирует, что НАЖБП является преобладающей патологией печени и у пациентов многопрофильных стационаров. Согласно полученным данным, основной пул обследованных лиц составляют пациенты со стадией фиброза F1–F3 (88%). Известно, что с увеличением стадии фиброза возрастает риск смертности от всех причин – 3,42 (95% ДИ: 2,63–4,46); смертности от осложнений НАЖБП – 11,13 (95% ДИ: 4,15–29,84); трансплантации печени – 5,42 (95% ДИ: 1,05–27,89); осложненного течения НАЖБП – 12,78 (95% ДИ: 6,85–23,85) [20].

В данном исследовании у всех пациентов с НАЖБП была проведена оценка СХР, у 14,1% пациентов была диагностирована саркопения. Саркопения и НАЖБП тесно взаимосвязаны через общие патогенетические механизмы: снижение мышечной массы при саркопии ухудшает утилизацию глюкозы, усиливая ИР, что способствует накоплению липидов в печени [15]. ИР при НАЖБП подавляет синтез мышечного белка, тем самым усугубляя саркопению [15]. Саркопения усиливает системное воспаление за счет снижения выработки миокинов (например, иризина), которые обладают противовоспалительным действием [17]. Снижение СХР на 5 кг ассоциировано с 18% увеличением риска фиброза (F2–F4 по шкале METAVIR) у пациентов с НАЖБП [21]. У пациентов с саркопенией коррекция мышечной массы является основной мишенью терапии. Силовые тренировки 3 раза в неделю повышают СХР на 12–15% и снижают уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 20–25% в течение 6 мес. [21]. СХР является неинвазивным биомаркером для оценки тяжести НАЖБП и прогноза степени фиброза печени.

С целью уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП следует назначать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). В соответствии с последними клиническими рекомендациями 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 от 2024 г., пациентам с НАЖБП рекомендовано назначение УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут курсом от 6 мес. [1].

В проспективном наблюдательном мультицентровом исследовании «УСПЕХ», выполненном в условиях реальной клинической практики и включавшем 139 пациентов с НАЖБП показано, что на фоне применения УДХК (урсосан) у больных НАЖБП наблюдалось снижение активности АЛТ ( $p < 0,001$ ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ( $p < 0,001$ ), гамма-глутамилтрансфептидазы (ГГТП) ( $p < 0,001$ ), концентрации общего холестерина (ХС) ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p < 0,001$ ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ( $p < 0,001$ ) в крови, индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) ( $p < 0,001$ ) [22].

В рамках российского исследования «РАКУРС» было проанализировано, насколько эффективно и безопасно применение препарата УДХК (урсосан) при лечении пациентов, у которых есть риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с сопутствующими заболеваниями печени [23]. В исследование было включено 262 пациента из 5 городов Российской Федерации с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Авторы сравнили два подхода к лечению: прием статинов в сочетании с УДХК (урсосан) и монотерапию статинами. Результаты показали, что комбинация препаратов дает более выраженный эффект в снижении уровня общего ХС и ЛПНП. Особенно показательны результаты по достижению целевых уровней ЛПНП: среди пациентов, получавших УДХК, через 6 мес. терапии целевой уровень был достигнут у 37%; в группе, где УДХК не применялась, целевой уровень удалось достичь только у 20% ( $p = 0,01$ ) [23]. Данные исследования демонстрируют преимущество комбинированного подхода в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми рисками и заболеваниями печени [23].

В настоящее время УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАЖБП. Метаанализы А. Sánchez-García et al. и L.E. Simental-Mendía et al.

демонстрируют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и снижению общего ХС [24, 25].

Анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (из них 7 исследований были посвящены изучению монотерапии УДХК, 5 – исследованию ее комбинации с другими лекарственными средствами), в которых участвовало 1 160 пациентов, показал следующие результаты: применение монотерапии УДХК в 5 исследованиях приводило к улучшению функций печени; в 2 исследованиях отмечалось снижение уровня стеатоза и фиброза печени [26]. Что касается исследований, где оценивалась комбинированная терапия с использованием УДХК вместе с другими препаратами, все 5 исследований показали значительное улучшение основных показателей работы печени; в 2 из них наблюдалось уменьшение выраженности стеатоза и воспалительных процессов в тканях печени по данным гистологического исследования [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что НАЖБП является крайне распространенным заболеванием среди пациентов многопрофильных стационаров. Важнейшим направлением остается междисциплинарный подход, объединяющий усилия гастроэнтерологов, эндокринологов и кардиологов. Только комплексное управление метаболическими нарушениями и своевременная профилактика осложнений позволят улучшить прогноз пациентов с НАЖБП, снизив нагрузку на систему здравоохранения в долгосрочной перспективе.



Поступила / Received 27.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2025

Принята в печать / Accepted 15.09.2025

## Список литературы / References

- Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации. М.; 2024. 151 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2).
- 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>.
- 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>.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
- 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>.
- Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, Qiao L. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0961-9>.
- 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>.
- Hasanain AFA, Mahdy RE, Mahran AMA, Safwat ASM, Mohamed AO, Abdel-Aal SM. Erectile dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol*. 2017;18(1):21–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2017.02.002>.
- Kelly DM, Nettlehip JE, Akhtar S, Muraleedharan V, Sellers DJ, Brooke JC et al. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci*. 2014;109(2):95–103. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.06.007>.
- Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4):345–352. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00392-6).
- Sharma M, Talele R, Chaudhary M. 60. Fatigue improves after successful antiviral therapy in chronic hepatitis C patients. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(Suppl. 1):S132. Available at: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(18\)30605-4/abstract](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(18)30605-4/abstract).
- Bhandari K, Kapoor D. Fatigue in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(2):617–624. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.028>.
- Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: [https://info.dralkpharma.net/emails/2020\\_05\\_20/3.pdf](https://info.dralkpharma.net/emails/2020_05_20/3.pdf).
- Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Умарова РМ. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт; 2021. 72 с. Режим доступа: <https://zascfalk.ru/files/c0f68f39189ef5a39e0863d9746fac021644406440.pdf>.
- Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
- Clare K, Dillon JF, Brennan PN. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathogenesis of MAFLD. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(5):939–946. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00067>.

17. Zhao Y, Zhou Y, Wang D, Huang Z, Xiao X, Zheng Q et al. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17514. <https://doi.org/10.3390/ijms242417514>.
18. Alghamdi W, Mosli M, Alqahtani SA. Gut microbiota in MAFLD: therapeutic and diagnostic implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188241242937. <https://doi.org/10.1177/20420188241242937>.
19. Драпкина ОМ, Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4316. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>.
20. 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>.
21. Han L, Fu S, Li J, Liu D, Tan Y. Association between grip strength and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:988566. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.988566>.
22. Маевская МВ, Надинская МЮ, Луньков ВД, Пирогова ИЮ, Чесноков ЕВ, Кодзоева ХБ, Ивашкин ВТ. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
23. Марцевич СЮ, Кутишенко НП, Дроздова ЛЮ, Лерман ОВ, Невзорова ВА, Резник ИИ и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):48–52. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>.
24. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, SimentalMendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
25. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Banach M, Serban MC, Cicero AFG, Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
26. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Р.М. Брехунец  
 Концепция и дизайн исследования – И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Р.М. Брехунец, Е.Г. Лебедева, Р.И. Шабуров  
 Написание текста – Р.М. Брехунец, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Н.Л. Головкина  
 Сбор и обработка материала – Д.Н. Андреев, Р.М. Брехунец, Н.Л. Головкина, О.Е. Березутская  
 Обзор литературы – Д.Н. Андреев, С.В. Черёмушкин, Р.М. Брехунец, Е.Г. Лебедева  
 Анализ материала – Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров  
 Статистическая обработка – Д.Н. Андреев, Р.М. Брехунец  
 Редактирование – И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, С.В. Черёмушкин  
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Р.И. Шабуров, О.Е. Березутская, Н.Л. Головкина

## Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva, Renata M. Brekhunets  
 Study concept and design – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva, Renata M. Brekhunets, Ekaterina G. Lebedeva, Rafik I. Shaburov  
 Text development – Renata M. Brekhunets, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva, Nataliya L. Golovkina  
 Collection and processing of material – Dmitry N. Andreev, Renata M. Brekhunets, Nataliya L. Golovkina, Olga E. Berezutskaya  
 Literature review – Dmitry N. Andreev, Sergey V. Cheremushkin, Renata M. Brekhunets, Ekaterina G. Lebedeva  
 Material analysis – Dmitry N. Andreev, Rafik I. Shaburov  
 Statistical processing – Dmitry N. Andreev, Renata M. Brekhunets  
 Editing – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva, Sergey V. Cheremushkin  
 Approval of the final version of the article – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva, Rafik I. Shaburov, Olga E. Berezutskaya, Nataliya L. Golovkina

## Информация об авторах:

**Дичева Диана Тодоровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>; di.dicheva@yandex.ru  
**Брехунец Рената Маратовна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>; 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; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit@mail.ru  
**Лебедева Екатерина Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9572-1932>; eg\_lebedeva@mail.ru  
**Березутская Ольга Евгеньевна**, начальник гастроэнтерологического отделения, Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, стр. 26; <https://orcid.org/0000-0001-5325-8230>; oeberezutskaya@gkgmvd.ru  
**Головкина Наталия Леонидовна**, заместитель начальника гастроэнтерологического отделения, Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, стр. 26; <https://orcid.org/0000-0003-2709-6121>; golovkina.natalia.gkg@mail.ru  
**Шабуров Рафик Исхакович**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; главный врач, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125315, Россия, Москва, ул. Часовая, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; rafik1967@rambler.ru

**Черёмушкин Сергей Викторович**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заместитель главного врача по терапевтической помощи, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125315, Россия, Москва, ул. Часовая, д. 20, стр. 1; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике, Центральная дирекция здравоохранения – филиал ОАО «РЖД»; 123557, Россия, Москва, ул. Малая Грузинская, д. 52а, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>; [svch555362@yandex.ru](mailto:svch555362@yandex.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; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

#### **Information about the authors:**

**Diana T. Dicheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>; [di.dicheva@yandex.ru](mailto:di.dicheva@yandex.ru)

**Renata M. Brekhunets**, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>; [renata.94@mail.ru](mailto:renata.94@mail.ru)

**Dmitriy N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; [dna-mit@mail.ru](mailto:dna-mit@mail.ru)

**Ekaterina G. Lebedeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9572-1932>; [eg\\_lebedeva@mail.ru](mailto:eg_lebedeva@mail.ru)

**Olga E. Berezutskaya**, Head of the Gastroenterology Department, Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Bldg. 26, Narodnogo Opolocheniya St., Moscow, 123060, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5325-8230>; [oeberezutskaya@gkgmvd.ru](mailto:oeberezutskaya@gkgmvd.ru)

**Nataliya L. Golovkina**, Deputy Head of the Gastroenterology Department, Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 35, Bldg. 26, Narodnogo Opolocheniya St., Moscow, 123060, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2709-6121>; [golovkina.natalia.gkg@mail.ru](mailto:golovkina.natalia.gkg@mail.ru)

**Rafik I. Shaburov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Chief Physician, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 20, Bldg. 1, Chasovaya St., Moscow, 125315, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; [rafik1967@rambler.ru](mailto:rafik1967@rambler.ru)

**Sergey V. Cheremushkin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 20, Bldg. 1, Chasovaya St., Moscow, 125315, Russia; Chief External Specialist in Therapy and General Practice, Central Healthcare Directorate – a branch of JSC "Russian Railways"; 52a, Bldg. 1, Malaya Gruzinskaya St., Moscow, 123557, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0982-2006>; [svch555362@yandex.ru](mailto:svch555362@yandex.ru)

**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 Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)



# Абдоминальная боль как основной симптом синдрома раздраженного кишечника: обоснование выбора отилония бромида

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

Абдоминальная боль (АБ) – серьезная проблема внутренних болезней и гастроэнтерологии. Точность диагностики причин АБ к началу 21 в. составляла чуть более 50%. При их выявлении врач сталкивается с определенными сложностями, т. к. необходимо исключить широкий спектр гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваний. Часто АБ протекает как спастическая. АБ как проявление синдрома раздраженного кишечника (СРК) в первую очередь связана со спазмом гладкой мускулатуры кишечника. Для СРК, хронического функционального заболевания кишечника, именно АБ является основным проявлением и может сочетаться с нарушением дефекации, изменением частоты и характера стула. Механизм формирования болевого абдоминального синдрома обусловлен нарушением взаимодействия по оси «мозг – кишечник», что приводит к изменению регуляции моторной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ). С клинической точки зрения АБ при СРК относится к висцеральной, т. е. возникающей при раздражении болевых рецепторов кишечника (ноцицепторов), расположенных в мышечной стенке. Важно отметить многокомпонентный характер интеграции ноцицептивной информации при СРК, что объясняет изменчивость восприятия и обработки АБ и, как следствие, трудности в подборе эффективной фармакотерапии. Препаратами первой линии в купировании АБ являются спазмолитики, которые снижают тонус и сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника. Отечественный фармацевтический рынок представлен разными группами спазмолитиков, среди которых можно выделить селективные блокаторы кальциевых каналов. Представителем последних является препарат отилония бромид, широко используемый в мире, эффективный и безопасный. Он хорошо переносится и превосходит плацебо в снижении выраженности симптомов и предотвращении рецидивов боли у пациентов с СРК. Эффективность отилония бромида обусловлена тройным механизмом действия: блокадой кальциевых каналов (купирование спазма), антагонизмом в отношении тахикиноновых рецепторов NK2 (влияние на ВГЧ) и ингибированием ацетилхолиновых мускариновых рецепторов (M3-XP) (уменьшение кишечной секреции). Важны селективность действия и низкая абсорбция препарата в кишечнике, обуславливающие минимальное количество побочных эффектов и возможности применения отилония бромида у коморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания кишечника, спастическая боль, висцеральная чувствительность, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, отилония бромид

**Для цитирования:** Пахомова ИГ. Абдоминальная боль как основной симптом синдрома раздраженного кишечника: обоснование выбора отилония бромида. *Медицинский совет*. 2025;19(15):156–162. <https://doi.org/10.21518/ms2025-391>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Abdominal pain as the main symptom of irritable bowel syndrome: Rationale for the choice of otilonium bromide

Inna G. Pakhomova, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

## Abstract

Abdominal pain is a serious problem of internal medicine and gastroenterology. The accuracy of diagnosing the causes of abdominal pain by the beginning of the 21<sup>st</sup> century was slightly more than 50%. Identifying them the doctor faces certain difficulties when it is necessary to exclude a wide range of gastroenterological and non-gastroenterological diseases. Often abdominal pain occurs in a spastic form. Abdominal pain, as a manifestation of irritable bowel syndrome (IBS), is primarily associated with spasm of the smooth muscles of the intestine. IBS is a chronic functional bowel disease, for which abdominal pain is the main manifestation, and can be combined with changes in bowel movements, frequency and nature of stool. The mechanism of formation of abdominal pain syndrome is due to a disruption in the interaction along the brain-gut axis, which leads to changes in the regulation of intestinal motor function and the development of visceral hypersensitivity (VH). From a clinical point of view, abdominal pain in IBS is visceral, that is, it occurs when the pain receptors of the intestine (nociceptors) located in the muscular wall are irritated. It is important to note the multicomponent integration of nociceptive information in IBS, which explains the variability in the perception and processing of abdominal pain, and, as a result, the difficulties in selecting effective pharmacotherapy. The first-line drugs for the relief of abdominal pain are antispasmodics, which reduce the tone and contractility of the smooth muscles of the intestine. The domestic pharmaceutical market is represented by various groups of antispasmodics, among which selective calcium channel blockers can be distinguished. Representative of the latter is the drug Otilonium bromide, which is widely used throughout the world, is effective

and safe, well tolerated and superior to placebo in reducing symptoms and preventing relapse of pain in patients with IBS. The effectiveness of otilonium bromide is due to a triple mechanism of action: blockade of calcium channels (relief of spasm), antagonism of tachykinone NK2 receptors (effect on HHV) and inhibition of acetylcholine muscarinic receptors (M3-ChR) (reduction of intestinal secretion). It is also important to emphasize the selectivity of action and low absorption of the drug in the intestine, which determines the minimal number of side effects and the possibility of using otilonium bromide in comorbid patients.

**Keywords:** functional bowel diseases, spasm, visceral hypersensitivity, antispasmodics, calcium channel blockers, otilonium bromide

**For citation:** Pakhomova IG. Abdominal pain as the main symptom of irritable bowel syndrome: Rationale for the choice of otilonium bromide. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):156–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-391>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальная боль (АБ) является ведущей в клинике большинства заболеваний органов пищеварения. Поскольку большинство органов пищеварения – это полые органы, механизм формирования боли в значительной степени связан с нарушением тонуса их гладкой мускулатуры с преобладанием гипертонуса. Ведущие механизмы АБ – это спазм и растяжение полого органа (спастическая АБ и дистензионная боль). Также важно подчеркнуть, что АБ является субъективным ощущением человека, при этом уровень и порог восприятия боли у всех разный. Субъективное восприятие боли обусловлено целым рядом сложных генетических факторов, поскольку один и тот же стимул может вызывать совершенно разные ощущения у пациента. Перед врачом стоит задача правильно интерпретировать АБ, понять возможный механизм ее возникновения, что будет влиять на выбор тактики ведения пациента и фармакотерапии. Сложности возникают при выявлении причин хронической АБ, что требует исключения широкого спектра гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваний [1, 2].

В клинической практике врач-терапевт или гастроэнтеролог чаще сталкивается с хронической АБ, которая часто встречается у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), самым распространенным среди которых является синдром раздраженного кишечника (СРК). Частота встречаемости СРК широко варьирует между разными странами, что может объясняться использованием как Римских критериев III, так и Римских критериев IV, поскольку исследования проводились в разное время. В среднем распространенность СРК среди населения развитых стран, по данным систематического обзора и метаанализа, при использовании Римских критериев IV составила 3,8%, тогда как при применении Римских критериев III этот показатель был значительно выше – 9,2% [3]. Вместе с тем доля лиц, испытывающих симптомы, соответствующие СРК, вероятно, выше, однако лишь 25–30% из них обращаются за медицинской помощью [1, 4].

## ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Основным клиническим проявлением СРК является АБ. Согласно Римским критериям IV, боль носит рецидивирующий характер, возникает по меньшей мере 1 раз

в неделю и характеризуется следующими признаками (двумя или более) [5]:

1. Связана с дефекацией.
2. Связана с изменением частоты стула.
3. Связана с изменением формы стула.

Данные симптомы должны отмечаться у больного на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности не менее 6 мес.

АБ при СРК имеет свои особенности [6, 7]:

1. Боль при СРК может ощущаться в любом месте брюшной полости (живота), хотя чаще всего она возникает в нижней части живота.

2. Боль может возникать вскоре после еды, при нарушении диеты и облегчаться или иногда ухудшаться после дефекации и/или отхождения газов, и данная особенность боли не всегда предсказуема. При этом характер боли и ее особенности могут меняться со временем.

3. Боль часто усиливается при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления.

4. Боль не беспокоит в ночное время.

Важно отметить, что частота появления боли у пациентов с СРК может варьировать. Одни пациенты жалуются на ежедневные симптомы, другие сообщают о периодических болях с интервалом в недели и даже месяцы [8].

Для уточнения функционального характера боли необходимо исключить у пациентов так называемые «симптомы тревоги», или «красные флаги» [5]:

- 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, гепатоспленомегалия;
- при лабораторном обследовании: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменения биохимических показателей крови.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Выделяют 4 основных механизма формирования АБ: висцеральный, париетальный (соматический), иррадирующий и психогенный. Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов во внутренних органах

(повышение давления в полном органе и растяжение его стенок и др.) и определяется порогом висцеральной чувствительности [7].

При функциональных расстройствах кишечника патогенетические механизмы формирования боли могут быть различными и носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается с иррадирующим и/или психогенным механизмами [9]. Этиопатогенез СРК до сих пор изучается, несмотря на дополнения, касающиеся этиопатогенетических взаимосвязей, согласно данным Римского консенсуса IV (рисунк).

Известно, что центральная нервная регуляция, в частности ось «мозг – кишечник» (brain-gut axis), играет важную роль в функционировании кишечника как в норме, так и при патологии. С одной стороны, повторяющиеся стрессы сопровождаются моторными расстройствами кишечника, с другой – на фоне повышенной рецепторной чувствительности в кишечнике вырабатываются афферентные стимулы, достигающие по чревному и блуждающему нервам центральных подкорковых и корковых отделов центральной нервной системы (ЦНС), что, в свою очередь, приводит к изменению их функциональной деятельности [10, 11].

Особое место в формировании СРК отводится сенсорно-моторной дисфункции, в основе которой лежит изменение висцеральной чувствительности, которая в настоящее время рассматривается в качестве первичного механизма, отвечающего за возникновение и интенсивность болевого синдрома при СРК [12]. Важную роль в развитии данного механизма играют рецепторы NK2 (тахикининовые рецепторы), которые локализируются в ЖКТ и экспрессируются в клетках мышечного слоя, мышечной пластинки слизистой оболочки, в энтероцитах и иммунных клетках, а также в возбуждающих и тормозящих нейронах

● **Рисунок.** Этиопатогенетические взаимосвязи при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (в соответствии с Римскими критериями IV)

● **Figure.** Etiopathogenetic relationships in functional gastrointestinal disorders (the Rome IV criteria)



подслизистой оболочки и мышечного сплетения [13]. Активация рецепторов NK2 происходит в ответ на механическое растяжение кишки, что усиливает чувствительность висцеральных афферентов к раздражителям, в результате чего происходит усиление рефлекторных висцеромоторных реакций на кишечное растяжение. Также может происходить сенситизация нейронов дорсального рога спинного мозга (центральная сенситизация) и повышение уровней их спонтанной и вызванной висцеральными стимулами активности. Именно висцеральная гиперчувствительность, связанная с работой рецепторов NK2, характерна для СРК [14]. У пациентов с СРК повышена чувствительность рецепторов кишечной стенки к растяжению, что проявляется АБ и другими неприятными ощущениями при более низком пороге возбудимости.

Возникновение АБ при СРК связывают не только с усилением восприятия боли в головном мозге за счет избыточной восходящей афферентной импульсации, но также с нарушением работы антиноцицептивной системы и недостаточным нисходящим ингибированием висцеральных болевых сигналов [15–17].

В патогенезе развития АБ при СРК важную роль играет сенситизация периферических нервов, обусловленная субклиническим иммунным воспалением [18]. Нарушение состава кишечной микробиоты через механизм развития синдрома повышенной эпителиальной проницаемости слизистой оболочки кишечника способствует проникновению бактериальных антигенов и продуктов микробного метаболизма через слизистую оболочку кишечника с последующей активацией иммунных клеток (чаще всего с участием повышенного количества тучных клеток), запуском воспалительного каскада, раздражением афферентных нервных окончаний подслизистого нервного сплетения и возникновением АБ [19–21].

Немаловажное значение в формировании боли при СРК имеют различные биохимические посредники, представленные большим количеством (табл. 1). Висцеральные ноцицептивные сигналы, идущие от периферии к ЦНС, опосредуются действием нейротрансмиттеров, нейропептидов и цитокинов [22]. Также ряд медиаторов и их рецепторов участвуют в обработке висцеральной АБ.

Важно подчеркнуть особую роль энтеральной нервной системы (ЭНС) в регуляции основных функций кишечника [23]. Основным каналом связи ЭНС с головным мозгом является блуждающий нерв. При этом около 90% сигналов

● **Таблица 1.** Биохимические посредники абдоминальной боли  
● **Table 1.** Biochemical mediators of abdominal pain

Нейротрансмиттерные рецепторы	Воспалительные рецепторы	Рецепторы ионных каналов
<ul style="list-style-type: none"> <li>ацетилхолиновые,</li> <li>серотониновые,</li> <li>каннабиноидные,</li> <li>опиоидные,</li> <li>GABA,</li> <li>глутаматные (ионотропные и метаботропные),</li> <li>глюкокортикоидные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>брадикининовые,</li> <li>холецистокининовые,</li> <li>цитокиновые,</li> <li>лейкотриеновые,</li> <li>простаноидные,</li> <li>тахикининовые,</li> <li>липоксигеназные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ваниллоидные TRPV,</li> <li>пуриnergические P2X,</li> <li>кальциевые CaV,</li> <li>калиевые KV,</li> <li>натриевые NaV</li> </ul>

по блуждающему нерву поступают не сверху (от головного мозга), а снизу от ЭНС. Все звенья рефлекторных путей ЭНС начинаются и заканчиваются на уровне кишечника, что лежит в основе формирования своеобразных «механизмов памяти», способствующих хронизации симптомов при СРК.

Хроническая АБ при СРК зависит не только от конкретных факторов заболевания, но и от общих механизмов обработки боли, присущих мозгу, на которые в дальнейшем могут влиять психологические факторы. При этом сосуществование психологического дистресса при СРК вместе с другими патофизиологическими механизмами связано с более высокой интенсивностью симптомов [24].

## ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К КУПИРОВАНИЮ БОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Согласно национальным клиническим рекомендациям по синдрому раздраженного кишечника, залогом успешного лечения СРК, прежде всего купирования АБ, является создание терапевтического союза между врачом и пациентом с общим взглядом для врача и пациента на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашением в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам), соглашением в отношении границы терапевтических ресурсов [25]. Конечно, немаловажное значение в купировании боли при СРК имеет коррекция образа жизни, включая определенные физические нагрузки и диетические рекомендации. У большинства пациентов с СРК определенные продукты питания вызывают симптомы (боль) со стороны ЖКТ [26]. Примерами продуктов, вызывающих симптомы СРК, являются молочные продукты, продукты, содержащие неполностью усвоившиеся углеводы, острая и жирная пища, продукты, содержащие пшеницу, а также продукты, которые связаны с высвобождением

гистамина [27]. Определенный успех у части пациентов с СРК имеет диета с низким содержанием FODMAP – группы ферментируемых (F) углеводов: олиго- (O), ди- (D) и моносахаридов (M), а также полиолов (P) (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols). Этот подход включает трехэтапный процесс, при котором первоначально все содержание FODMAP выводится из организма в течение 4–6 нед. [28].

Возможные подходы к купированию АБ при СРК должны включать не только нефармакологические методы, но и применение лекарственных препаратов.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ БОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: МЕСТО ОТИЛОНИЯ БРОМИДА

В терапии СРК важное значение имеет не только краткосрочное купирование симптомов, в первую очередь боли в животе, но и долгосрочная терапия, которая направлена на поддержание контроля над симптомами и предотвращение рецидивов. Помимо диетических вмешательств, рекомендаций по изменению образа жизни и психосоциальных стратегий, при СРК одобрен широкий спектр фармакологических методов лечения.

Препаратами первой линии в купировании болевого абдоминального синдрома при СРК являются спазмолитики [29, 30]. Эффективность данной группы препаратов в сравнении с плацебо (58 и 46% соответственно) подтверждена в метаанализе 29 исследований, в которых приняли участие 2 333 пациента. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7. На российском фармацевтическом рынке представлены различные по своему механизму действия группы спазмолитиков (табл. 2).

● **Таблица 2.** Механизм действия основных мышечных релаксантов

● **Table 2.** Mechanism of action of muscle relaxants

Этапы сокращения мышечного волокна	Классы лекарственных средств, блокирующих сокращение
<b>Нейротропные спазмолитики</b>	
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	М-холиноблокаторы <ul style="list-style-type: none"> <li>• с воздействием на ЦНС: атропин, платифилин, метацин, гастроцепин</li> <li>• без воздействия на ЦНС: гиосцина бутилбромид</li> </ul>
<b>Миотропные спазмолитики</b>	
Открытие Na <sup>+</sup> -каналов и поступление Na <sup>+</sup> в клетку	Блокаторы Na <sup>+</sup> -каналов (мебеверин, гимекромон)
Открытие Ca <sup>2+</sup> -каналов и поступление Ca <sup>2+</sup> в клетку (из вне-/внутриклеточного депо), выход K <sup>+</sup> из клетки	Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов (отилония бромид, пинаверия бромид, альверин)
Активация ФДЭ, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения МВ	Блокаторы ФДЭ (папаверин, дротаверин)
Комбинированные спазмолитики	Альверин + симетикон
<b>Другие мышечные релаксанты</b>	
Регуляция транспорта ионов Ca <sup>2+</sup> в клетку с участием серотониновых рецепторов	Антагонисты 5-HT <sub>3</sub> ; 5-HT <sub>4</sub> -рецепторов (ондансетрон, гранисетрон и трописетрон)
Регуляция сокращения МВ с участием опиоидных рецепторов	Агонист мю-/дельта-/каппа-рецепторов (тримебутин)

Примечание. ФДЭ – фосфодиэстераза; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; МВ – мышечные волокна.



Спазмолитики – это группа препаратов, которые десятилетиями используются для лечения СРК. Механизм действия спазмолитика обусловлен влиянием на тот или иной компонент сокращения гладкомышечной клетки, сократительная активность которой достаточно сложна. На нее оказывают влияние центральные (цефалические) рефлексы, локальные рефлексы, вызываемые растяжением полового органа и воздействием компонентов пищи, а также гуморальные факторы [31].

Как уже отмечалось выше, в основе возникновения болевого абдоминального синдрома лежит нарушение регуляции моторики ЖКТ и спастические изменения гладкомышечных волокон. Моторная функция ЖКТ определяется активностью гладкомышечных клеток, находящейся в прямой пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ . Потенциал-зависимые кальциевые каналы являются ионными каналами, опосредующими приток кальция в ответ на деполяризацию мембраны, и они регулируют внутриклеточные процессы, такие как сокращение, секреция, нейротрансмиссия и экспрессия генов, в различных клетках. Следовательно, эффективной группой спазмолитиков для купирования боли у пациентов с СРК могут быть блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, представителем которых является отилония бромид (на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат Спазмомен).

Механизм действия отилония бромида комплексный и преимущественно состоит из блокирования кальциевых каналов L-типа; также отилоний связывается с мускариновыми рецепторами M1, M2, M4 и M5<sup>1</sup>. Антагонизм в отношении M3-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки человека объясняет антисекреторное действие отилония бромида, что особенно актуально у пациентов с диарейным вариантом СРК.

Известно, что стимуляция рецепторов NK2 подавляет перистальтику кишечника, активируя экстраинтрамуральные симпатические пути или интрамуральные тормозящие компоненты нейроэндокринной системы, в то время как модуляторное воздействие на холинергические нервы или прямое воздействие на гладкую мускулатуру приводит к усилению перистальтики кишечника, опосредованному рецепторами NK2 [14]. Соответственно, селективные антагонисты рецепторов NK2 могут реактивировать подавленную моторику или снизить гипертонию, вызванную воспалением или стрессом. Отилония бромид, являясь антагонистом рецепторов NK2, не только оказывает спазмолитическое действие, но и снижает периферическую сенсорную афферентную трансмиссию в ЦНС (т.е. 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 (препарат Спазмомен) в достижении контроля АБ и других симптомов СРК

подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах OBIS [32]. В исследовании принимало участие 355 человек. Дизайн включал 2-недельный вводный период односторонне слепого применения плацебо, после чего пациенты были рандомизированы в группы лечения Спазмоменом в дозе 40 мг 3 раза в сутки перед едой или плацебо по одной таблетке перед едой в течение 15 нед. Пациенты, которые достигли «успешных результатов лечения» в конце 15-недельного периода лечения, перешли в 10-недельный период последующего наблюдения без какого-либо дополнительного лечения. В рамках данного исследования запрещалось применять препараты экстренной помощи. Согласно полученным результатам, было установлено, что и отилония бромид, и плацебо достоверно уменьшали частоту АБ в период лечения по сравнению с исходным уровнем. В конце периода лечения терапевтический эффект отилония бромида был достоверно больше, чем плацебо (первичная конечная точка исследования OBIS,  $p = 0,0376$ ). К концу периода лечения отилония бромид достоверно снижал выраженность вздутия живота ( $p = 0,0209$ ). Общая эффективность лечения, по мнению пациентов, значительно улучшилась в обеих группах лечения на 5-й нед. с преобладанием отилония бромида на 15-й нед. ( $p = 0,0473$ ) по сравнению с плацебо.

При рассмотрении всего периода наблюдения вероятность отсутствия рецидивов была значимо выше в группе отилония бромида ( $p = 0,038$ ), что может объясняться пролонгированным нахождением отилония в стенке кишки благодаря его липофильным свойствам. Побочные эффекты регистрировались редко; среди них встречались сухость во рту, тошнота и головокружение, что, вероятно, было обусловлено 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 [33].

Следует отметить, что применение отилония бромида у пациентов с СРК присутствует в клинических рекомендациях различных стран мира [34–40] (табл. 3).

В исследовании М.С. Хруцкой и соавт. [41] по оценке эффективности спазмолитиков у пациентов с хронической АБ было показано, что пациенты с СРК, принимавшие Спазмомен ( $n = 37$ ), отмечали уменьшение АБ, метеоризма, урчания и частоты стула значительно чаще, чем те, кто принимал мебеверин и дротаверин.

В этиопатогенезе СРК важное значение имеет острая кишечная инфекция. Интересно отметить, что отилония бромид обладает также антибактериальной способностью и бактерицидной активностью против *Staphylococcus aureus* с минимальными ингибирующими концентрациями 4–8 мкг/мл [42]. Отилония бромид оказывал мощное действие на био пленку при концентрациях от 16 до 64 мкг/мл. В то же время отилония бромид имел низкую тенденцию к развитию резистентности и обладал ограниченной цитотоксичностью.

Также описано и противогрибковое действие отилония бромида, которое заключается в подавлении филаментации

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Спазмомен от 14.06.2022.  
Режим доступа: <https://berlin-chemie.ru/medicine/spasmomen/spasmomen-1>.

● **Таблица 3.** Рекомендации по лечению болей в животе при синдроме раздраженного кишечника  
 ● **Table 3.** Guideline recommendations for the treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome

Страна	Рекомендуемые препараты (выбор)	Ссылка
США	<b>Отilonия бромид</b> , пинаверия бромид, гиосцина бромид, циметропия бромид, дротаверин, дицикломин, масло перечной мяты	A.C. Ford et al. [35]
Мексика	Мебеверин, тримебутин, бутилскополамин, гиосциамин, циметропия бромид, <b>отilonия бромид</b> , пинаверия бромид, альверина цитрат, феноверин, роциверин, пирензепин, масло перечной мяты	R. Carmona-Sánchez et al. [36]
Корея	Альверина цитрат, мебеверин, <b>отilonия бромид</b> , пинаверия бромид, масло перечной мяты, гиосцина бромид, циметропия бромид, тримебутин, флороглюцин	K.H. Song et al. [37]
Германия	Бутилскополамин, мебеверин, <b>отilonия бромид</b> , масло перечной мяты	P. Layer et al. [38]
Польша	Масло перечной мяты, гиосцина бромид, дротаверин, <b>отilonия бромид</b> , циметропия бромид, пинаверия бромид, дицикломин	A. Pietrzak et al. [39]
Испания	<b>Отilonия бромид</b> , гиосцина бромид, циметропия бромид, пинаверия бромид, дицикломина гидрохлорид, масло перечной мяты	F. Mearin et al. [40]
Англия	Спазмолитики	Irritable bowel syndrome. NICE, 2017*

\* Available at: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/irritable-bowel-syndrome-in-adults/managing-irritable-bowel-syndrome#content=view-node%3Anodes-second-line-pharmacological-treatment>.

и образования биопленки *Candida albicans*. Отilonия бромид препятствует перемещению эргостерола через мембраны и запускает цитотоксическую аутофагию, а также нарушает нормальную локализацию белка Sip3, связываясь с белком Sec31 [43].

Профиль безопасности отilonия бромида изучен. Благодаря своим специфическим фармакокинетическим свойствам, а именно практически отсутствующей системной абсорбции и быстрому накоплению в тканях-мишенях, отilonия бромид эффективен и хорошо переносится [44]. Его оптимальная переносимость была установлена в ходе коротких и длительных клинических исследований, в рамках которых пациенты принимали Спазмомен в течение периода от 2 нед. до 2 лет [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АБ при СРК является основным проявлением заболевания и часто влияет на качество жизни пациентов. Безусловно, для купирования боли при СРК

необходим индивидуальный подход, включающий как фармакологические, так и нефармакологические методы терапии. Среди фармакологических методов лечения АБ терапией первой линии с учетом механизма развития данного проявления являются миотропные спазмолитики. Препаратом выбора у пациентов с СРК может быть отilonия бромид (Спазмомен), который оказывает не только спазмолитическое действие через селективную блокаду  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа, но также является антагонистом NK2-рецепторов, уменьшая тем самым проявления висцеральной гиперчувствительности, а блокада M3-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки (антисекреторный эффект) позволяет минимизировать проявления диареи у пациентов с СРК. При этом отilonия бромид (Спазмомен) является не только эффективным, но и безопасным лекарственным средством (обладает минимальной абсорбцией), в том числе и при длительном применении.

Поступила / Received 27.08.2025  
 Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2025  
 Принята в печать / Accepted 15.09.2025

## Список литературы / References

- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Ивашкин ВТ, Шептулин АА. *Боли в животе*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 112 с.
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–917. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X).
- Törnkvist NT, Aziz I, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Hreinsson JP et al. Health care utilization of individuals with Rome IV irritable bowel syndrome in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(10):1178–1188. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12153>.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Nozu T, Kudaira M. Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2009;3:13. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-3-13>.
- Шульпекова ЮВ, Ивашкин ВТ. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения. *Врчч*. 2008;(9):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kxllkol>.
- Shulpekova YuV, Ivashkin VT. Symptom of visceral pain in pathology of the digestive organs. *Vrchch*. 2008;(9):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kxllkol>.
- Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Mönnikes H, Naliboff BD. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1492–1497. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.062>.
- Пахомова ИГ. Заболевания толстой кишки: от функциональных расстройств к органической патологии. *Медицинский совет*. 2013;(5):46–53. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1041>.
- Pakhomova IG. Pathology of the colon: from functional to organic. *Meditinskiy Sovet*. 2013;(5):46–53. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1041>.
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140–1171.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>.
- Mayer EA, Labus J, Aziz Q, Tracey I, Kilpatrick L, Elsenbruch S et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report. *Gut*. 2019;68(9):1701–1715. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318308>.
- Simren M, Törnblom H, Palsson OS, van Tilburg MAL, Van Oudenhove L, Tack J, Whitehead WE. Visceral hypersensitivity is associated with GI symp-

- tom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut*. 2018;67(2):255–262. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312361>.
13. Barrett J, Canning B, Coulson J, Dombrowsky E, Douglas SD, Fong TM et al. Tachykinin receptors in GtoPdb v.2023.1. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2023;2023(1). <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F62/2023.1>.
  14. Lecci A, Capriati A, Maggi CA. Tachykinin NK2 receptor antagonists for the treatment of irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol*. 2004;141(8):1249–1263. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705751>.
  15. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1-2):40–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>.
  16. Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B. Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(2):327–335. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.218065>.
  17. Гаус ОВ, Ливзан МА. ЖКТ: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019;21(8):42–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ixcfxg>. Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum*. 2019;21(8):42–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ixcfxg>.
  18. Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, Deoker A, Sarosiek I, Zuckerman MJ et al. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(12):e13718. <https://doi.org/10.1111/nmo.13718>.
  19. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl. 3):119–121. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x>.
  20. Ohman L, Tornblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):36–49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.200>.
  21. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulze JD, Serino M et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.
  22. Moloney RD, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front Psychiatr*. 2015;6:15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00015>.
  23. McCann CJ, Alves MM, Brosens E, Natarajan D, Perin S, Chapman C et al. Neuronal Development and Onset of Electrical Activity in the Human Enteric Nervous System. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1483–1495.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.020>.
  24. 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>.
  25. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Ачкасов СИ, Алексеева ОП и др. Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации. М.; 2024. 64 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/892\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/892_1).
  26. Colomier E, Melchior C, Algera JP, Hreinsson JP, Störsrud S, Tornblom H et al. Global prevalence and burden of meal-related abdominal pain. *BMC Med*. 2022;20(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02259-7>.
  27. Böhn L, Störsrud 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>.
  28. 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>.
  29. 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>.
  30. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
  31. Минущин ОН, Елизаветина ГА, Иванова ОИ, Ардатовская МД. Современная спазмолитическая терапия в практике врача-терапевта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;(4):78–83. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/21/20>. Minushkin ON, Yelizavetina GA, Ivanova OI, Ardatskaya MD. Modern spasmolytic therapy in the therapist's practice. *Kremlin Medicine Journal*. 2013;(4):78–83. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/21/20>.
  32. Clavé P, Acalovschii M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(4):432–442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x>.
  33. 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>.
  34. Weiser T. Guideline recommendations for the treatment of abdominal pain (in irritable bowel syndrome). *EFSM*. 2021;1:210010. <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0010>.
  35. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(Suppl. 2):1–18. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>.
  36. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(3):149–167. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.01.004>.
  37. Song KH, Jung HK, Kim HJ, Koo HS, Kwon YH, Shin HD et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):197–215. <https://doi.org/10.5056/jnm17145>.
  38. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M et al. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z Gastroenterol*. 2011;49(2):237–293. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245976>.
  39. Pietrzak A, Skrzydło-Radomska B, Mulak A, Lipiński M, Matecka-Panas E, Reguta J, Rydzewska G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(4):259–288. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78343>.
  40. Mearin F, Ciriza C, Minguéz M, Rey E, Mascort JJ, Peña E et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(6):332–363. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4389/2016>.
  41. Хруцкая МС, Семеняко СВ, Бобровская ЕИ, Парфёненко ТВ. Влияние отilonия бромид на интенсивность хронической АБ. *Медицинские новости*. 2014;(3):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/salivv>. Khrutskeya 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://elibrary.ru/salivv>.
  42. 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>.
  43. 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/adv.202406473>.
  44. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>.

## 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](mailto: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](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

# Взаимосвязи активности воспалительных заболеваний кишечника с увеличением мелких плотных липопротеинов низкой плотности

В.В. Генкель<sup>1✉</sup>, henkel-07@mail.ru, Я.И. Зарипова<sup>1,2</sup>, А.С. Случанко<sup>1</sup>, Е.В. Лебедев<sup>1,2</sup>, Л.Р. Пыхова<sup>1</sup>, В.А. Сумеркина<sup>1</sup>, А.С. Кузнецова<sup>1</sup>, А.О. Салашенко<sup>1</sup>, А.А. Саенко<sup>1</sup>, С.А. Меркулова<sup>2</sup>, Г.М. Хусаинова<sup>1</sup>, А.И. Долгушина<sup>1</sup>, И.И. Шапошник<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16

## Резюме

**Введение.** Хронические иммуновоспалительные заболевания способствуют модификации циркулирующих липопротеинов, формируя атерогенную дислипидемию, в т.ч. в отсутствие увеличения общего количества холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Особое внимание в формировании атерогенной дислипидемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) уделяется мелким плотным липопротеидам низкой плотности (мЛНП). Одним из расчетных показателей мЛНП является соотношение ХС ЛНП к аполипопротеину В (апоВ), снижение которого менее 1,2 указывает на наличие мЛНП.

**Цель.** Оценить частоту снижения отношения ХС ЛНП / апоВ менее 1,2 и определить факторы, ассоциированные с наличием мЛНП, у пациентов с ВЗК.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование, в которое были включены пациенты с язвенным колитом и болезнью Крона от 40 до 64 лет. В дополнение к стандартному обследованию определяли ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды, апоВ.

**Результаты.** В исследование были включены 78 пациентов с ВЗК. Снижение ХС ЛНП / апоВ менее 1,2 было выявлено у 17 (21,8%) пациентов. Установлено значимое снижение ХС ЛНП / апоВ у пациентов с атакой / обострением ВЗК в сравнении с пациентами без атаки / обострения ( $p = 0,003$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между соотношением ХС ЛНП / апоВ и эндоскопической активностью ВЗК ( $r = -0,342$ ;  $p = 0,002$ ), СОЭ ( $r = -0,302$ ;  $p = 0,012$ ), количеством лейкоцитов ( $r = -0,296$ ;  $p = 0,011$ ) и концентрацией С-реактивного белка ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,007$ ).

**Заключение.** Снижение отношения ХС ЛНП / апоВ ассоциировалось с большей эндоскопической активностью заболевания и увеличением лабораторных индикаторов воспаления. Доля мЛНП в общей концентрации ХС ЛНП прямо коррелировала с лабораторными и эндоскопическими показателями активности воспаления.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, атеросклероз, аполипопротеин В, воспаление

**Для цитирования:** Генкель ВВ, Зарипова ЯИ, Случанко АС, Лебедев ЕВ, Пыхова ЛР, Сумеркина ВА, Кузнецова АС, Салашенко АО, Саенко АА, Меркулова СА, Хусаинова ГМ, Долгушина АИ, Шапошник ИИ. Взаимосвязи активности воспалительных заболеваний кишечника с увеличением мелких плотных липопротеинов низкой плотности. *Медицинский совет.* 2025;19(15):163–170. <https://doi.org/10.21518/ms2025-367>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Relationships of inflammatory bowel disease activity with increases in small dense low-density lipoproteins

Vadim V. Genkel<sup>1✉</sup>, henkel-07@mail.ru, Yana I. Zaripova<sup>1,2</sup>, Alena S. Sluchanko<sup>1</sup>, Evgeny V. Lebedev<sup>1,2</sup>, Lubov R. Pykhova<sup>1</sup>, Veronika A. Sumerkina<sup>1</sup>, Alla S. Kuznetsova<sup>1</sup>, Alexey O. Salashenko<sup>1</sup>, Anna A. Saenko<sup>1</sup>, Svetlana A. Merkulova<sup>2</sup>, Guzel M. Khusainova<sup>1</sup>, Anastasia I. Dolgushina<sup>1</sup>, Igor I. Shaposhnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

## Abstract

**Introduction.** Chronic immunoinflammatory diseases contribute to modification of circulating lipoproteins, forming atherogenic dyslipidemia, including in the absence of an increase in total and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (sdLDL-C) are involved in atherogenic dyslipidemia in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). SdLDL-C is a calculated indicator. An LDL-C / Apo B ratio of less than 1.2 indicates the presence of sdLDL-C.

**Aim.** To evaluate the frequency of a decrease in the LDL-C / Apo B ratio of less than 1.2 and to determine the factors associated with the presence of sdLDL-C in patients with IBD.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted, which included patients with ulcerative colitis and Crohn's disease aged 40 to 64 years. LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, and ApoB were determined in addition to the standard examination.



**Results.** 78 patients with IBD were included. A decrease in LDL-C / Apo B of less than 1.2 was detected in 17 (21.8%) patients. A significant decrease in LDL-C/Apo B was found in patients with attack/exacerbation of IBD compared with patients without attack/exacerbation ( $p = 0.003$ ). An inverse correlation was found between the ratio of LDL-C/Apo B and the endoscopic activity of IBD ( $r = -0.342$ ;  $p = 0.002$ ), ESR ( $r = -0.302$ ;  $p = 0.012$ ), the number of leukocytes ( $r = -0.296$ ;  $p = 0.011$ ) and the concentration of C-reactive protein ( $r = -0.327$ ;  $p = 0.007$ ).

**Conclusion.** The decrease in the LDL-C / apoB ratio was associated with greater endoscopic activity of the disease and an increase in laboratory indicators of inflammation. The share of sdLDL in total LDL-C concentration directly correlated with laboratory and endoscopic indicators of inflammation activity.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, atherosclerosis, apolipoprotein B, inflammation

**For citation:** Genkel VV, Zaripova Yal, Sluchanko AS, Lebedev EV, Pykhova LR, Sumerkina VA, Kuznetsova AS, Salashenko AO, Saenko AA, Merkulova SA, Khusainova GM, Dolgushina AI, Shaposhnik II. Relationships of inflammatory bowel disease activity with increases in small dense low-density lipoproteins. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(15):163–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-367>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), ассоциированы с увеличением относительного риска (ОР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. связанных с атеросклерозом [1, 2]. Предполагается, что в развитии атеросклероза у пациентов с ВЗК помимо традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) важную роль играют хроническое системное воспаление, изменения кишечного микробиома, эндотелиальная дисфункция, а также эффекты получаемой терапии [3–6]. По данным различных клинических исследований распространенность традиционных кардиоваскулярных ФР среди пациентов с ВЗК существенно варьирует от выборки к выборке и значимо отличается от общей популяции [7–9]. Это затрудняет оценку вклада отдельных ФР в кардиоваскулярный риск пациентов с ВЗК и снижает эффективность стандартных подходов к оценке сердечно-сосудистого риска, используемых в общей популяции [9, 10].

Нарушения липидного обмена у пациентов с ВЗК изучаются достаточно давно. Однако данные об их распространенности в данной категории пациентов также противоречивы. Так, по результатам популяционного исследования, проведенного в США и включавшего 60 155 участников, среди которых ВЗК были установлены у 786 (1,3%) пациентов, распространенность гиперхолестеринемии у пациентов с ВЗК была выше в сравнении с общей популяцией (27,4 против 19,0% среди пациентов младше 65 лет, 55,3 против 48,4% среди пациентов старше 65 лет) [8]. При этом наличие ВЗК ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия гиперхолестеринемии в 1,62 раза (95% ДИ 1,32–2,99). Напротив, в исследовании J.A.M. Sleutjes et al. пациенты с ВЗК ( $n = 235$ ) в сравнении с группой контроля ( $n = 835$ ) реже имели гиперхолестеринемии (21 против 48%), а ОШ ее наличия составляло 0,45 (95% ДИ 0,31–0,65) [9].

Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа, в который были включены 77 140 пациентов с ВЗК и 515 455 контрольных пациентов [11]. Пациенты с БК и ЯК в сравнении с контролем имели меньшую частоту встречаемости дислипидемии (3,3, 6,5

и 16,1% соответственно), а также артериальной гипертензии (14,5, 14,6 и 25%) и сахарного диабета (2,9, 5,2 и 9,2).

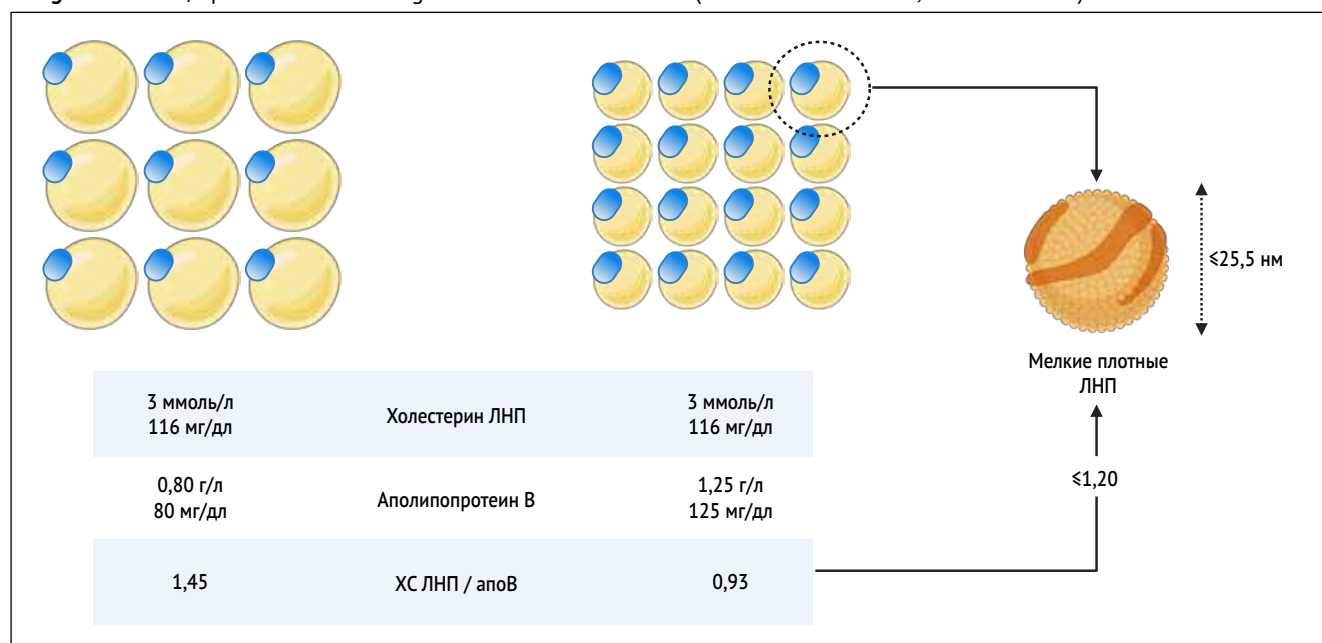
Предполагается, что хронические иммуновоспалительные заболевания способствуют модификации циркулирующих липопротеинов, формируя атерогенную дислипидемию, в т.ч. в отсутствие увеличения общего количества холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [12]. Среди различных вариантов модификации липопротеинов, влияющих на их химические свойства, плотность и размер, большое внимание уделяется формированию мелких плотных ЛНП (мЛНП) [12, 13]. МЛНП имеют целый ряд характеристик, которые обуславливают их высокую атерогенность: сниженная аффинность к рецепторам ЛНП и большее время нахождения в циркуляции (74 против 40 ч у крупных ЛНП); сниженная устойчивость к окиссации; большая способность к проникновению в субэндотелиальное пространство [14–16]. Сложности, связанные с прямым определением мЛНП, способствовали разработке уравнений для расчета содержания мЛНП по стандартным показателям липидного обмена, определяемым в клинической практике [16, 17]. Одним из таких показателей является соотношение ХС ЛНП к аполипопротеину В (апоВ), снижение которого менее 1,2 указывает на наличие мЛНП (рис. 1) и демонстрирует независимую прогностическую ценность в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17, 18]. Пример на рисунке показывает, что при сопоставимом уровне ХС ЛНП большие значения апоВ будут ассоциированы с большим количеством более мелких и плотных частиц ЛНП. Сделано в BioRender. Genkel, V. (2025) <https://BioRender.com/hfs94h3>.

**Целью** настоящего исследования являлась оценка частоты и факторов, связанных с увеличением количества мЛНП у пациентов с ВЗК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 года с установленным диагнозом ЯК или БК, получающих амбулаторное и/или стационарное лечение на базе ГАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 и ГБУЗ ЧОКБ с 2022 по 2025 г. В исследование не включали пациентов при наличии одного из перечисленных критериев: злокачественные

- **Рисунок 1.** Соотношение ХС ЛНП / апоВ как суррогатный показатель размера ЛНП (сделано в BioRender; Genkel V. 2025)
- **Figure 1.** LDL-C/Apo B ratio is a surrogate measure of LDL-C size (created in BioRender; Genkel V. 2025)



новообразования; тяжелые нарушения функции печени и почек; хронические вирусные гепатиты; ВИЧ-инфекция; другие хронические иммуновоспалительные заболевания. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №9 от 08.09.2022). При включении в исследование всеми пациентами подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа отбирали наиболее актуальные результаты стандартных лабораторных и инструментальных методов исследований, выполненных не позднее 12 мес. до включения в исследование: общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина и С-реактивного белка; колоноскопия с оценкой эндоскопической активности по Shroeder при ЯК, SES-CD при БК [19, 20]. Дополнительно определяли следующие лабораторные показатели: общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды, апоВ (АО «Вектор-Бест»). ХС ЛНП в сыворотке крови определяли прямым методом, основанным на избирательной солюбилизации детергентами всех классов липопротеинов, кроме ЛНП с последующим определением ХС ЛНП на автоматическом анализаторе (BioChem Analette, USA). Концентрацию мЛНП, помимо расчета соотношения ХС ЛНП / апоВ, также определяли по формуле М. Sampson et al. [21]: мЛНП = ХС ЛНП – (1,43\*ХС ЛНП-0,14\*(ln(ТГ)\*ХС ЛНП)-8,99).

Анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 20.019) и OriginPro 2024. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между

2 группами использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости различий между 3 группами использовали критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным парным сравнением с использованием критерия Данна. Для оценки значимости различий в частоте распределения номинальных переменных между 2 группами использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 78 пациентов с ВЗК, 46 женщин и 32 мужчины. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в *таблице*.

Таким образом, среди включенных в исследование пациентов преобладали пациенты с ЯК, атака заболевания на момент включения наблюдалась у 19,2% пациентов. На *рис. 2* представлено распределение параметров стандартной липидограммы в исследуемой выборке пациентов с ВЗК.

Медиана значений отношения ХС ЛНП / апоВ составляла 1,28 (1,22; 1,36), снижение данного показателя ≤1,20 было выявлено у 17 (21,8%) пациентов. По результатам анализа клинических факторов, связанных со снижением ХС ЛНП / апоВ, было установлено его значимое снижение у пациентов с атакой ВЗК в сравнении с пациентами без атаки (*рис. 3А*).

Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение ХС ЛНП / апоВ по мере увеличения эндоскопической активности заболевания (*рис. 3В*). По результатам корреляционного анализа снижение ХС ЛНП / апоВ ассоциировалось с увеличением степени эндоскопической активности заболевания ( $r = -0,342$ ;  $p = 0,002$ ), СОЭ ( $r = -0,302$ ;  $p = 0,012$ ), количества лейкоцитов ( $r = -0,296$ ;  $p = 0,011$ ) и концентрации С-реактивного белка ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,007$ ).

● **Таблица.** Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

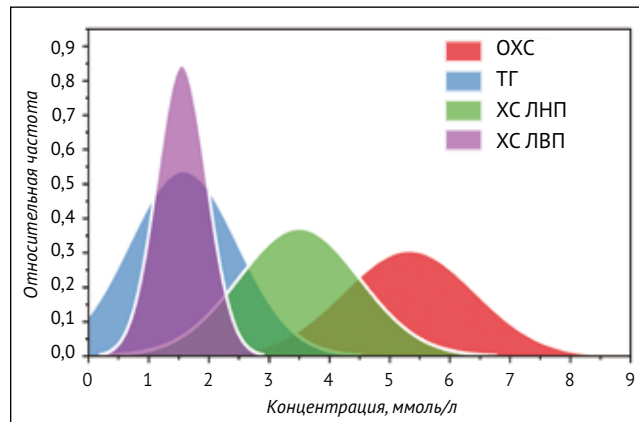
● **Table.** Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатели	Пациенты (n = 78)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	44,0 (41,0; 51,2)
Мужчины / женщины, n (%)	32 (41,0) / 46 (59,0)
Атака ВЗК при включении, n (%)	15 (19,2)
Язвенный колит / болезнь Крона, n (%)	67 (85,9) / 11 (14,1)
Продолжительность течения ВЗК, лет, Ме (ИИ)	8,00 (4,75; 13,2)
Эндоскопическая активность по данным последней колоноскопии:	
• минимальная, n (%)	50 (64,1)
• умеренная, n (%)	19 (24,3)
• выраженная, n (%)	9 (11,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (ИИ)	25,5 (21,9; 28,2)
Ожирение, n (%)	12 (15,4)
Окружность талии, см, Ме (ИИ)	90,0 (79,0; 100)
Абдоминальное ожирение, n (%)	41 (52,6)
Курение, n (%)	17 (21,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (19,2)
Терапия ВЗК:	
• 5-АСК, n (%)	52 (66,6)
• Иммуносупрессоры, n (%)	27 (34,6)
• Генно-инженерная биологическая терапия, n (%)	21 (26,9)
• Системные глюкокортикостероиды, n (%)	15 (19,2)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Ме (ИИ)	6,40 (5,17; 7,80)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л, Ме (ИИ)	4,62 (4,06; 5,00)
Гемоглобин, г/л, Ме (ИИ)	132,0 (118,0; 145,5)
СОЭ, мм/ч, Ме (ИИ)	12,0 (8,00; 22,5)
С-реактивный белок, мг/л, Ме (ИИ)	1,99 (0,5; 6,60)
Фекальный кальпротектин, мкг/г, Ме (ИИ)	175,8 (33,0; 523,0)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (ИИ)	83,9 (66,1; 96,3)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,00 (4,76; 5,63)
Общий холестерин, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,24 (4,56; 6,12)
Триглицериды, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,26 (1,00; 1,74)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,38 (2,87; 4,12)
ХС ЛНП, мг/дл, Ме (ИИ)	130,7 (110,9; 159,3)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,49 (1,28; 1,73)
АпоВ, мг/дл, Ме (ИИ)	102,5 (88,0; 122,0)
ХС ЛНП/апоВ, Ме (ИИ)	1,28 (1,22; 1,36)
мпЛНП, мг/дл	38,1 (31,6; 50,6)

Примечание. Ме – медиана; ИИ – интерквартильный интервал; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ИМТ – индекс массы тела; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; апоВ – аполипопротеин В; мпЛНП – мелкие плотные липопротеины низкой плотности.

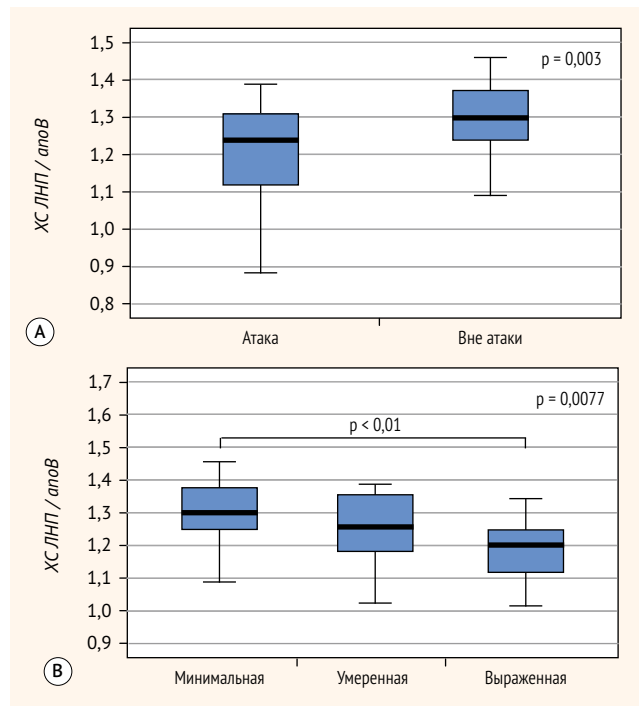
● **Рисунок 2.** Распределение параметров стандартной липидограммы в исследуемой выборке пациентов

● **Figure 2.** Standard lipidogram in patients included in the study



● **Рисунок 3.** Значения ХС ЛНП / апоВ у пациентов с ВЗК в зависимости от наличия атаки (А) и эндоскопической активности заболевания (В)

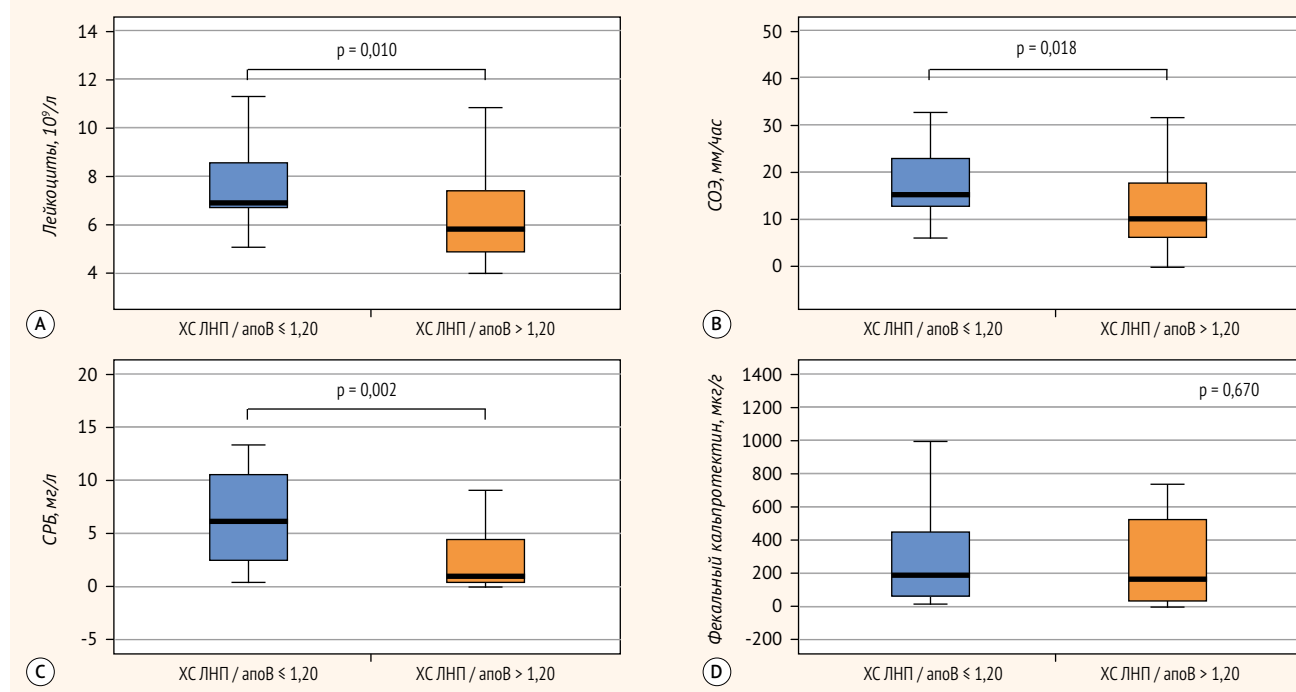
● **Figure 3.** LDL-C/Apo B ratio in patients with IBD depending on the presence of exacerbation (A) and endoscopy activity (B)



Необходимо отметить, что среди стандартных липидных параметров только концентрация ТГ прямо коррелировала с количеством лейкоцитов ( $r = 0,336$ ;  $p = 0,004$ ). При анализе межгрупповых различий было установлено, что пациенты со снижением ХС ЛНП / апоВ  $\leq 1,20$  характеризовались большим количеством лейкоцитов, значениями СОЭ и концентрацией С-реактивного белка (рис. 4).

Нами не было выявлено взаимосвязей между ХС ЛНП / апоВ и другими клиническими и лабораторными параметрами, в т.ч. антропометрическими характеристиками. Напротив, концентрация мпЛНП, определяемая по формуле M. Sampson et al., прямо коррелировала с ИМТ ( $r = 0,365$ ;  $p = 0,001$ ) и ОТ ( $r = 0,315$ ;  $p = 0,007$ ), но не

● **Рисунок 4.** Лейкоциты (А), СОЭ (В), СРБ (С) и фекальный кальпротектин (D) в зависимости от снижения ХС ЛНП / апоВ  $\leq 1,20$   
 ● **Figure 4.** Leukocytes (A), ESR (B), CRP (C) and fecal calprotectin (D) depend on a decrease in LDL-C/Apo B  $<1.20$



с клиническими, эндоскопическими и лабораторными показателями активности ВЗК. Нами был проведен дополнительный анализ, направленный на расчет доли мПЛНП от общей концентрации ХС ЛНП. Медиана доли мПЛНП составляла 31,4% (26,9; 35,3). Именно относительное количество мПЛНП прямо коррелировало с эндоскопической активностью ВЗК ( $r = 0,246$ ;  $p = 0,033$ ), количеством лейкоцитов ( $r = 0,373$ ;  $p = 0,001$ ) и концентрацией С-реактивного белка ( $r = 0,252$ ;  $p = 0,039$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что хронические иммуновоспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, ВЗК, ассоциируются со значимым увеличением риска развития атеросклеротических ССЗ [22, 23]. Предполагается, что помимо хронической активации различных воспалительных путей, важную роль в атерогенезе при хронических воспалительных заболеваниях играют нарушения липидного обмена [24]. При этом даже в условиях снижения ХС ЛНП липидный профиль может демонстрировать большую атерогенность, в т.ч. за счет изменений в субфракциях ЛНП и увеличения мПЛНП [25, 26].

Основные результаты представленного исследования:

- 1) у пациентов с ВЗК увеличение количества мПЛНП, оцениваемое по соотношению ХС ЛНП / апоВ, ассоциировалось с большей эндоскопической активностью заболевания и увеличением лабораторных индикаторов воспаления;
- 2) абсолютное количество мПЛНП, оцениваемое по формуле M. Sampson et al., прямо коррелировало с ИМТ и ОТ, но не с индикаторами активности воспаления.

Напротив, доля мПЛНП в общей концентрации ХС ЛНП прямо коррелировала с лабораторными и эндоскопическими показателями активности воспаления.

Ранее в исследовании D.M. Schulte et al. изучалось содержание мПЛНП у пациентов с различными воспалительными заболеваниями, такими как ЯК, БК, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и псориаз [26]. У пациентов с ВЗК в сравнении с контролем концентрация ХС ЛНП ( $2,69 \pm 0,61$  против  $3,02 \pm 0,92$  ммоль/л,  $p = 0,081$ ) и мПЛНП ( $0,75$  (0,65; 0,95) против  $0,75$  (0,42; 0,97) ммоль/л,  $p = 0,301$ ) значительно не отличалась. Однако доля мПЛНП в общей концентрации ХС ЛНП у пациентов с ЯК и БК была значимо выше в сравнении с группой контроля – 0,27 против 0,22 ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что соотношение ХС ЛНП / апоВ также фактически в большей степени свидетельствует об увеличении относительного количества мПЛНП, а не об их абсолютном содержании [18, 27]. Возможно, относительное увеличение мПЛНП по отношению к общему количеству ХС ЛНП или к доле крупных плавучих ЛНП, но не их абсолютная концентрация, является более важным индикатором кардиоваскулярного риска, особенно в условиях снижения общей концентрации ХС ЛНП на фоне хронического воспаления [26–28].

По имеющимся данным, нами впервые установлено, что активность воспалительного процесса при ВЗК, оцениваемая клинически, эндоскопически и лабораторно, является основным фактором, связанным с содержанием мПЛНП в данной категории пациентов. Отчасти это подтверждается результатами исследования N. Tien et al., в котором нормализация липидного профиля, однако, без оценки мПЛНП, происходила после назначения противовоспалительной терапии и была связана



с down-регуляцией генов в печени, связанных с липогенезом (*SREBP-1c*, *SCD*, *FAS*, *ACLY*, *ACC*, *LXRα*) [29]. С другой стороны, не установлено, что прием противовоспалительной терапии при ВЗК приводит к уменьшению количества мЛНП [26]. Другим важным фактором, связанным с содержанием мЛНП в исследуемой выборке пациентов с ВЗК, является ожирение, в т.ч. абдоминальное, что соотносится с данными ранее проведенных исследований [28].

Стандартизация подходов к определению мЛНП и валидизация формул для их расчета из стандартных параметров липидного профиля являются необходимыми условиями для трансляции результатов исследований в клиническую практику [30]. Оценка содержания мЛНП у пациентов с ВЗК может являться перспективным направлением для улучшения оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ЯК и БК. Расчетное количество мЛНП ранее продемонстрировало свою диагностическую ценность в отношении наличия атеросклероза, в т.ч. коронарного атеросклероза у пациентов с псориазом, а также прогностическую ценность в отношении крупных кардиоваскулярных событий в различных категориях пациентов [14, 17, 18, 31, 32].

Однако диагностическая и прогностическая роль мЛНП при ВЗК требует дальнейшего изучения.

Представленное исследование имеет ряд ограничений:

- 1) смешанная выборка пациентов с ЯК и БК;
- 2) отсутствие прямого определения мЛНП, что могло бы послужить референсом для формул расчета мЛНП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника снижение отношения ХС ЛНП / апоВ  $\leq 1,20$ , указывающее на увеличение пропорции мЛНП, было выявлено у 21,8% пациентов. Снижение отношения ХС ЛНП / апоВ ассоциировалось с большей эндоскопической активностью заболевания и увеличением лабораторных индикаторов воспаления. Доля мЛНП в общей концентрации ХС ЛНП прямо коррелировала с лабораторными и эндоскопическими показателями активности воспаления.



Поступила / Received 11.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2025

Принята в печать / Accepted 20.08.2025

## Список литературы / References

1. Бикбавова ГР, Ливзан МА. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):112–120. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120>.
2. Bikhavova GB, Livzan MA. Cardiovascular risks in patients with inflammatory bowel disease: what should be taken into account? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):112–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120>.
3. D'Ascenzo F, Bruno F, Iannaccone M, Testa G, De Filippo O, Giannino G et al. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of atherothrombotic disease: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;378:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.042>.
4. Masson W, Fernández-Villar G, Martínez-Elhelou S. Management of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Inflammatory Bowel Disease: Current Perspectives. *Adv Ther*. 2025;42:2118–2134. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03154-2>.
5. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2895–2905. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.027>.
6. Livzan MA, Bikhavova GR, Lisyutenko NS, Romanyuk AE, Drapkina OM. Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Diseases – The Role of Endothelial Dysfunction. *Diagnostics*. 2024;14(16):1722. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161722>.
7. Исаев ГО, Трушина ОЮ, Исайкина МА, Беставашвили АА, Юраж МВ, Копылов ФЮ и др. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии. *Терапевтический архив*. 2025;97(1):29–34. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203028>.
8. Isaev GO, Trushina Olu, Isaikina MA, Bestavashvili AA, Yurazh MV, Kopylov PhYu et al. The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2025;97(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.01.203028>.
9. Nasir K, Acquah I, Dey AK, Agrawal T, Hassan SZ, Glassner K et al. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease in U.S. adults: A population-level analysis in the national health interview survey. *Am J Prev Cardiol*. 2022;9:100316. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100316>.
10. Agrawal T, Acquah I, Dey AK, Glassner K, Abraham B, Blankstein R et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in a nationally representative adult population with inflammatory bowel disease without atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Prev Cardiol*. 2021;6:100171. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100171>.
11. Sleutjes JAM, van der Woude CJ, Verploegh PJP, Aribas E, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, de Vries AC. Cardiovascular risk profiles in patients with inflammatory bowel disease differ from matched controls from the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(15):1615–1622. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad124>.
12. Alayo QA, Famutimi D, Ayoub M, De Las Fuentes L, Deepak P. Performance of ASCVD Risk Prediction Models in Individuals With Inflammatory Bowel Disease: A UK Biobank Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(1):285–289. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae007>.
13. D'Ascenzo F, Bruno F, Iannaccone M, Testa G, De Filippo O, Giannino G et al. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk of atherothrombotic disease: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;378:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.042>.
14. Wilkinson MJ, Shapiro MD. Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(12):2396–2406. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319983>.
15. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, Orekhov AN. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;11:613780. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613780>.
16. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, Liu CT, Asztalos BF, Schaefer EJ. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019140>.
17. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
18. Jin X, Yang S, Lu J, Wu M. Small, Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Atherosclerosis: Relationship and Therapeutic Strategies. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:804214. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.804214>.
19. Drexel H, Larcher B, Mader A, Vonbank A, Heinzle CF, Moser B et al. The LDL-C/ApoB ratio predicts major cardiovascular events in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2021;329:44–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.010>.
20. Xiao L, Zhang K, Wang F, Wang M, Huang Q, Wei C, Gou Z. The LDL-C/ApoB ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01869-1>.
21. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproktologia*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
22. 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>.
23. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproktologia*. 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>.
21. Sampson M, Wolska A, Warnick R, Lucero D, Remaley AT. A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test. *Clin Chem*. 2021;67(7):987–997. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab048>.
  22. Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(11):780–807. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01045-7>.
  23. Mortensen MB, Jensen JM, Rønnow Sand NP, Kragholm K, Blaha MJ, Grove EL et al. Association of Autoimmune Diseases With Coronary Atherosclerosis Severity and Ischemic Events. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(25):2643–2654. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.030>.
  24. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4427. <https://doi.org/10.3390/jcm10194427>.
  25. Шилова ЛН, Спицина СС. Влияние воспаления на липидный профиль при хронических ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2023;(9):64–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-64-69>.  
Shilova LN, Spitsina SS. Influence of inflammation on lipid profile in chronic rheumatic diseases. *Medical Alphabet*. 2023;(9):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-64-69>.
  26. Schulte DM, Paulsen K, Türk K, Brandt B, Freitag-Wolf S, Hagen I et al. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(11):1100–1105. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.022>.
  27. Hayashi T, Koba S, Ito Y, Hirano T. Method for estimating high sdLDL-C by measuring triglyceride and apolipoprotein B levels. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0417-6>.
  28. Kulanuwat S, Tungtrongchitr R, Billington D, Davies IG. Prevalence of plasma small dense LDL is increased in obesity in a Thai population. *Lipids Health Dis*. 2015;14:30. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0034-1>.
  29. Tien N, Wu TY, Lin CL, Wu CJ, Hsu CY, Fang YJ, Lim YP. Impact of Inflammatory Bowel Disease (IBD) and IBD Medications on Risk of Hyperlipidemia and in vitro Hepatic Lipogenic-Related Gene Expression: A Population-Based Cohort Study. *Front Med*. 2022;9:910623. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.910623>.
  30. Sato T, Tanaka M, Furuhashi M. Can small dense LDL cholesterol be estimated from the lipid profile? *Curr Opin Lipidol*. 2025;36(4):198–202. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000989>.
  31. Jung HW, Ra M, Bae HJ, Hong S-P. The LDL-C/Apo B predicts coronary atherosclerotic heart disease in non-diabetic patients without high LDL-C. *Medicine*. 2023;102(1):e32596. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032596>.
  32. Sorokin AV, Patel N, Li H, Hong CG, Sampson M, O'Hagan R et al. Estimated sdLDL-C for predicting high-risk coronary plaque features in psoriasis: a prospective observational study. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01819-x>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко, А.И. Долгушина, И.И. Шапошник

Концепция и дизайн исследования – В.В. Генкель, А.И. Долгушина, И.И. Шапошник

Написание текста – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко, Е.В. Лебедев, Л.Р. Пыхова, В.А. Сумеркина, А.С. Кузнецова, А.О. Салашенко, А.А. Саенко, Г.М. Хусаинова

Сбор и обработка материала – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко, Е.В. Лебедев, Л.Р. Пыхова, В.А. Сумеркина, А.С. Кузнецова, А.О. Салашенко, А.А. Саенко, С.А. Меркулова, Г.М. Хусаинова

Обзор литературы – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко

Анализ материала – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко, Е.В. Лебедев, Л.Р. Пыхова, В.А. Сумеркина, А.С. Кузнецова, А.О. Салашенко, А.А. Саенко, Г.М. Хусаинова

Статистическая обработка – В.В. Генкель

Редактирование – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Генкель, Я.И. Зарипова, А.С. Случанко, Е.В. Лебедев, Л.Р. Пыхова, В.А. Сумеркина, А.С. Кузнецова, А.О. Салашенко, А.А. Саенко, С.А. Меркулова, Г.М. Хусаинова, А.И. Долгушина, И.И. Шапошник

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko, Anastasia I. Dolgushina, Igor I. Shaposhnik

Study concept and design – Vadim V. Genkel, Anastasia I. Dolgushina, Igor I. Shaposhnik

Text development – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko, Evgeny V. Lebedev, Lubov R. Pykhova, Veronika A. Sumerkina, Alla S. Kuznetsova, Alexey O. Salashenko, Anna A. Saenko, Guzel M. Khusainova

Collection and processing of material – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko, Evgeny V. Lebedev, Lubov R. Pykhova, Veronika A. Sumerkina, Alla S. Kuznetsova, Alexey O. Salashenko, Anna A. Saenko, Svetlana A. Merkulova, Guzel M. Khusainova

Literature review – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko

Material analysis – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko, Evgeny V. Lebedev, Lubov R. Pykhova, Veronika A. Sumerkina, Alla S. Kuznetsova, Alexey O. Salashenko, Anna A. Saenko, Guzel M. Khusainova

Statistical processing – Vadim V. Genkel

Editing – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko

Approval of the final version of the article – Vadim V. Genkel, Yana I. Zaripova, Alena S. Sluchanko, Evgeny V. Lebedev, Lubov R. Pykhova, Veronika A. Sumerkina, Alla S. Kuznetsova, Alexey O. Salashenko, Anna A. Saenko, Svetlana A. Merkulova, Guzel M. Khusainova, Anastasia I. Dolgushina, Igor I. Shaposhnik

### Информация об авторах:

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

**Зарипова Яна Игоревна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; врач отделения функциональной диагностики, Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-7039-838X>; [yanakud123@mail.ru](mailto:yanakud123@mail.ru)

**Случанко Алена Сергеевна**, ассистент кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0003-3323-9854>; [rauttova@yandex.ru](mailto:rauttova@yandex.ru)

**Лебедев Евгений Владимирович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; заведующий отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-7954-2990>; [evgueni.lebedev@mail.ru](mailto:evgueni.lebedev@mail.ru)

**Пыхова Любовь Романовна**, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0003-0658-7626>; [lyubov\\_pykhova@mail.ru](mailto:lyubov_pykhova@mail.ru)

**Сумеркина Вероника Андреевна**, к.м.н., доцент, заведующая ЦНИЛ, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0003-4842-0875>; [veronika.sumerkina@mail.ru](mailto:veronika.sumerkina@mail.ru)

**Салашенко Алексей Олегович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0003-3962-3662>; [salachenko@hotmail.com](mailto:salachenko@hotmail.com)

**Кузнецова Алла Сергеевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>; [kuzja321@mail.ru](mailto:kuzja321@mail.ru)

**Саенко Анна Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>; [anna-selyanina@mail.ru](mailto:anna-selyanina@mail.ru)

**Меркулова Светлана Анатольевна**, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Городская клиническая больница №1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 16; <https://orcid.org/0009-0000-9320-2899>; [svetlanamerkulovaa@gmail.com](mailto:svetlanamerkulovaa@gmail.com)

**Хусаинова Гузель Мидхатовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>; [husainovagm@yandex.ru](mailto:husainovagm@yandex.ru)

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

**Шапошник Игорь Иосифович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>; [shaposhnik@yandex.ru](mailto:shaposhnik@yandex.ru)

### *Information about the authors:*

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

**Yana I. Zaripova**, Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Physician of the Functional Diagnostics Department, City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7039-838X>; [yanakud123@mail.ru](mailto:yanakud123@mail.ru)

**Alena S. Sluchanko**, Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3323-9854>; [pauttova@yandex.ru](mailto:pauttova@yandex.ru)

**Evgeny V. Lebedev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Head of the Department of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7954-2990>; [evgueni.lebedev@mail.ru](mailto:evgueni.lebedev@mail.ru)

**Lubov R. Pykhova**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0658-7626>; [lyubov\\_pykhova@mail.ru](mailto:lyubov_pykhova@mail.ru)

**Veronika A. Sumerkina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4842-0875>; [veronika.sumerkina@mail.ru](mailto:veronika.sumerkina@mail.ru)

**Alla S. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>; [kuzja321@mail.ru](mailto:kuzja321@mail.ru)

**Alexey O. Salashenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3962-3662>; [salachenko@hotmail.com](mailto:salachenko@hotmail.com)

**Anna A. Saenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>; [anna-selyanina@mail.ru](mailto:anna-selyanina@mail.ru)

**Svetlana A. Merkulova**, Head of the Gastroenterology Department, City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9320-2899>; [svetlanamerkulovaa@gmail.com](mailto:svetlanamerkulovaa@gmail.com)

**Guzel M. Khusainova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>; [husainovagm@yandex.ru](mailto:husainovagm@yandex.ru)

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

**Igor I. Shaposhnik**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>; [shaposhnik@yandex.ru](mailto:shaposhnik@yandex.ru)

# Опыт и перспективы применения комбинированных энтеросорбентов в практике гастроэнтеролога

**А.Ю. Гончаренко**, <https://orcid.org/0000-0002-5483-9325>, [vintikdoctor@bk.ru](mailto:vintikdoctor@bk.ru)

**А.Л. Верткин**, <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>, [kafedrakf@mail.ru](mailto:kafedrakf@mail.ru)

**Г.Ю. Кнорринг**, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

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

## Резюме

Энтеросорбция как лечебный метод имеет долгий опыт применения в медицине, признается компонентом дезинтоксикационной и патогенетической терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кишечных инфекциях, при антибиотик-ассоциированной диарее, аллергических заболеваниях у детей и взрослых. В ходе клинических испытаний и в условиях реальной практики отмечены позитивные эффекты энтеросорбции: связывание токсических продуктов, бактериальных токсинов, микроорганизмов и их фрагментов, продуктов нарушенного кишечного метаболизма и воспаления, ксенобиотиков и др. Предложено большое количество энтеросорбентов различного происхождения, имеющих отличающиеся механизмы действия и точки приложения. Статья рассматривает основные механизмы действия энтеросорбентов с учетом их природы, представляет классификацию современных энтеросорбентов, также анализируются результаты применения энтеросорбции при патологии желудочно-кишечного тракта и ассоциированных заболеваниях / состояниях. Обзор акцентируется на комплексных энтеросорбентах с компонентами различного происхождения, что позволяет суммировать положительные действия компонентов, обеспечивая комплексное воздействие и снижая риски побочных эффектов. Подробно проанализирована комбинация микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния (Белый уголь Экстра), подобная комбинация имеет богатый опыт применения при гастроэнтерологической патологии. Представлены результаты применения комбинированного энтеросорбента, включая рандомизированные клинические исследования и клинические наблюдения последних 15 лет. Показано позитивное влияние комбинации микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния как на объективные и субъективные проявления заболеваний кишечника, печени, поджелудочной железы, так и на лабораторные показатели. Отмечено ускорение купирования патологической симптоматики при введении рассматриваемой комбинации в схемы лечения, пролонгирование ремиссии при хронических заболеваниях, влияние на качество жизни пациентов. Намечены перспективы применения комбинации микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния в практике врача-гастроэнтеролога.

**Ключевые слова:** энтеросорбция, детоксикация, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, аэросил

**Для цитирования:** Гончаренко АЮ, Верткин АЛ, Кнорринг ГЮ. Опыт и перспективы применения комбинированных энтеросорбентов в практике гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2025;19(15):171–181. <https://doi.org/10.21518/ms2025-361>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience and prospects for the use of combination enterosorbents in the practice of gastroenterologists

**Aleksandra Yu. Goncharenko**, <https://orcid.org/0000-0002-5483-9325>, [vintikdoctor@bk.ru](mailto:vintikdoctor@bk.ru)

**Arkadiy L. Vertkin**, <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>, [kafedrakf@mail.ru](mailto:kafedrakf@mail.ru)

**German Yu. Knorring**, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

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

## Abstract

Enterosorption as a therapeutic method has a long experience of application in medicine, is recognized as a component of detoxification and pathogenetic therapy for diseases of the gastrointestinal tract, intestinal infections, antibiotic-associated diarrhea, allergic diseases in children and adults. In clinical trials and in real-world practice, the positive effects of enterosorption have been noted: binding of toxic products, bacterial toxins, microorganisms and their fragments, products of impaired intestinal metabolism and inflammation, xenobiotics, etc. A large number of enterosorbents of various origins with different mechanisms of action and application points have been proposed. The article examines the main mechanisms of action of enterosorbents, taking into account their nature, presents a classification of modern enterosorbents, and analyzes the results of the use of enterosorption in diseases of the gastrointestinal tract and associated diseases/conditions. The review focuses on complex enterosorbents with components of various origins, which allows us to summarize the positive effects of the components, providing a comprehensive effect and reducing the risks of side effects. The combination of microcrystalline cellulose and silicon dioxide (White charcoal Extra) has been analyzed in detail, and such a combination has extensive experience in gastroenterological pathology. The results of the combined enterosorbent application are presented, including randomized clinical trials and clinical observations of the last 15 years. The positive effect of the combination of microcrystalline cellulose



and silicon dioxide on both objective and subjective manifestations of intestinal, liver, and pancreatic diseases, as well as on laboratory markers, has been shown. The acceleration of relief of pathological symptoms was noted with the introduction of the combination in question into treatment regimens, prolongation of remission in chronic diseases, and an impact on the quality of life of patients. The prospects of using a combination of microcrystalline cellulose and silicon dioxide in the practice of a gastroenterologist are outlined.

**Keywords:** enterosorption, detoxification, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, aerosol

**For citation:** Goncharenko AYu, Vertkin AL, Knorring GYu. Experience and prospects for the use of combination enterosorbents in the practice of gastroenterologists. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-361>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Энтеросорбенты (гр. *enteron* – кишка; лат. *sorbens* – поглощающий) – вещества, обладающие высокой сорбционной емкостью, не всасывающиеся в ЖКТ, эффективно связывающие и выводящие из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, а также клетки и их фрагменты, используемые с целью лечения и профилактики болезней [1].

В настоящее время энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии (лат. *effereus* – выводить), т.е. лечебных мероприятий, целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма [2]. Энтеросорбция при кишечных инфекционных заболеваниях, в т.ч. в педиатрии, а также в токсикологии является патогенетически обоснованным терапевтическим подходом. Более поздние исследования существенно расширили область применения энтеросорбентов (ЭС), распространив их использование на многие заболевания желудочно-кишечного тракта, а также – на педиатрию, аллергологию, инфекционные заболевания, нефрологию, кардиологию, хирургию, акушерство и гинекологию [3–6].

## МЕХАНИЗМЫ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Механизмы сорбции, подробно описанные в литературе, реализуются 4 основными путями: адсорбция, абсорбция, ионообмен и комплексообразование [7].

Эффективность действия ЭС зависит от площади их активной поверхности, которая, в свою очередь, обратно пропорциональна размеру частиц: чем меньше размеры частиц, тем больше суммарная площадь их активной поверхности и сорбционная емкость ЭС [8].

Механизмы действия ЭС также подразделяются на 4 группы по Н.А. Белякову, 2000 г.:

1-я группа: связывание газов, эндотоксинов, различных низко- и высокомолекулярных биологически активных веществ и ксенобиотиков; микроорганизмов, бактериальных токсинов и других токсических продуктов (индол, скатол, ароматические аминокислоты и др.), возможных аллергенов [9]. Описанные свойства востребованы в терапии острых и хронических отравлений, при острых и хронических инфекционных заболеваниях ЖКТ, используются для снижения антигенной нагрузки (связывание пищевых аллергенов), для выведения пищевого хо-лестерина, желчных кислот и т.п. [10, 11].

2-я группа механизмов действия ЭС опосредована контактным влиянием на структуры ЖКТ, что включает снижение содержания на слизистой и в тканях кишечника различных ферментов, биологически активных веществ. Такой эффект влечет соответствующие изменения функциональной активности ЖКТ. Препараты с таким механизмом действия используются при лечении нарушений пищеварения неинфекционной этиологии, хронических заболеваний ЖКТ, сопровождающихся повышенной функциональной активностью [6, 12, 13].

3-я группа механизмов действия ЭС связана с усилением выведения в просвет кишечника эндотоксинов из внутренних сред организма, за которым следует их связывание и выведение. Такой подход наиболее важен при недостаточности систем метаболизма и выведения эндотоксинов, что в разной степени отмечается при острых и хронических воспалительных процессах, вне зависимости от локализации основного очага [14].

4-я группа механизмов действия (ассоциированная с 1-й и 3-й группой) реализуется опосредованным усилением элиминации эндотоксинов органами детоксикации (печень и почки) [14, 15].

Поглощение эндогенных токсинов, образующихся в самом кишечнике, имеет особое значение в случаях, когда барьерная функция кишечного эпителия ослаблена в силу какого-либо патологического процесса, например воспаления, инфекционного процесса или гипоксии<sup>1</sup> [16]. В этой ситуации присутствие в просвете кишечника ЭС препятствует диффузии в кровоток избыточного количества продуктов кишечного метаболизма (фенола и производных, индолов, скатола и т.д.), бактериальных токсинов, а также самой кишечной микрофлоры [1, 10]. Подобные изменения состава и пейзажа кишечника, способствующие торможению роста патогенной микрофлоры, имеют положительное значение, например, при острых кишечных заболеваниях [17].

Сюда же можно отнести и вопрос о сорбционной модификации диеты. Известно, в частности, что в силу своих физико-химических свойств углеродные адсорбенты гораздо активнее поглощают ароматические аминокислоты, чем аминокислоты с прямой и разветвленной цепью [8]. При этом, например, индекс Фишера, характеризующий молярное соотношение суммы концентраций валина, лейцина и изолейцина и суммы концентраций

<sup>1</sup> Колоколов ВА. Клинико-патогенетическое обоснование применения некоторых энтеросорбентов в лечении дизентерии и сальмонеллеза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998; 20 с.

фенилаланина и тирозина в гидролизате казеина, обработанного активированным углем при pH 2,5, близком к pH желудочного сока, составляет 31,6, что вполне соответствует требованиям к аминокислотным смесям, используемым для внутривенных инфузий при тяжелой печеночной недостаточности [18]. Таким образом, добавление ЭС к обычной белковой диете способно в определенной мере модифицировать ее *in vivo* в «печеночную», т.е. в диету с высокими индексом Фишера, используемую для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии. В целом же прием ЭС уменьшает энергетическую ценность употребляемой пищи, поэтому ЭС могут рассматриваться как вспомогательная мера в рамках комплекса мер по коррекции веса [19, 20].

## ВИДЫ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

Сорбенты различаются по происхождению, химическому составу, физико-химическим характеристикам и т.п., они отличаются по параметрам эффективности, безопасности, удобству применения, особенностям оказываемого эффекта, что отражается на нюансах их применения [2, 21]. Приведенные отличия обуславливают область применения конкретного ЭС. Согласно АТХ классификации ЭС относятся к группе A07 – противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты, подгруппе A07B – адсорбирующие кишечные препараты<sup>2</sup>. Подгруппа A07B, в свою очередь, подразделяется на A07BA – препараты угля, и A07BC – адсорбирующие кишечные другие препараты, к которым относят кремния диоксид коллоидный, полиметилсилоксана полигидрат, смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, повидон.

По химической структуре ЭС можно разделить на несколько групп:

- углеродные;
- на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов;
- кремний-содержащие;
- природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов;
- комбинированные препараты, имеющие в составе 2 и более типов вышеуказанных сорбентов.

**Углеродные сорбенты**, как самые изученные, в свою очередь, условно подразделяют на 4 типа (поколения). К I поколению относятся сорбенты из натурального сырья и, прежде всего, фруктовой косточки или скорлупы кокосового ореха (карболонг и карбовит). II поколение составляют ЭС, получаемые при пиролизе синтетических смол (отечественные СКН и карбосфер, японский AST-120), III – ЭС на основе волокнистых активированных углей с различными связующими компонентами (МКЦ, крахмал), IV – волокнистые активированные угли в формах, использующих в качестве связующего воду [8].

**Кремнийсодержащие энтеросорбенты** делят на 2 принципиально различающихся группы. Первая – это синтезированный спиртовым или водным способом гель

гидроокиси метилкремниевой кислоты, органophilность которой связана с наличием на поверхности раздела фаз метильных групп, гидроphilность – с присутствием ОН-групп. Его пористость (150–300 м<sup>2</sup>/г) формируется за счет пространств между микроглобулами материала, имеющими размеры порядка 50 нм и заполненными водой. Вторая – группа аэросилов, высокодисперсных пирогенных кремнезёмов без внутренней пористости, с удельной внешней поверхностью 200–300 м<sup>2</sup>/г за счет размера частиц около 10–12 нм [22].

**Энтеросорбенты на основе смол, полимеров и неперевариваемых липидов.** Наиболее известной синтетической смолой, используемой в качестве энтеросорбента, является анионообменный холестирамин, предназначенный для удаления желчных кислот из содержимого тонкого кишечника [23]. Так же, как и в случае применения углеродных ЭС, выведение желчных кислот из энтерогапатической циркуляции приводит к усилению их печеночного синтеза за счет прекурсоров, общих с холестерином, и, следовательно, к снижению концентрации последнего в плазме крови [23, 24]. Ряд отрицательных эффектов, связанных с применением холестирамина, например, частое возникновение запоров, привели к разработке ряда других синтетических смол для удаления желчных кислот, в частности холестипола, МСI-196, холезивилама.

**Пищевые волокна как энтеросорбенты** представлены целлюлозой, гемицеллюлозой, лигнином, пектинами, альгиновой кислотой, микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), причем указанные продукты могут иметь как однородный, так и смешанный состав, например целлюлозо-лигнин, гемицеллюлозо-лигнин и т. д. [25]. Спектр положительных влияний пищевых волокон на функции ЖКТ связывают с поглощением желчных кислот и компенсаторное увеличение их синтеза в печени, связывание пестицидов и некоторых канцерогенов, снижение содержания глюкозы и уплощение гликемических кривых, благоприятные изменения в спектре липидов крови [25]. Отмечается, что решающим фактором физиологической активности пищевых волокон является, вероятно, не их химический состав, а механические свойства, в частности размер отдельных элементов [25–27].

Интересным решением представляется комбинирование ЭС различного происхождения, что позволяет суммировать положительные действия компонентов, обеспечивать комплексное воздействие и снижать риски побочных эффектов [3, 27].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Самым очевидным и наиболее ранним направлением применения ЭС стало их использование при отравлениях, кишечных инфекциях, токсикоинфекциях, патологии желудочно-кишечного тракта [28–30].

С учетом полученных из клинических исследований и практики доказательств, эффективность энтеросорбентов продемонстрирована в следующих клинических ситуациях:

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

- острая диарея у детей<sup>3</sup> [31–33] и у взрослых [34, 35];
- хроническая диарея различной этиологии (например, холерная) [24];
- профилактика и лечение запоров, дивертикулита и фекального недержания [36, 37];
- гиперхолестеринемия, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [38, 39].

Эти возможности подтверждают и ряд отечественных исследователей [40, 41]:

- Синдром холестаза [42].
- Синдром раздраженного кишечника [43].

Отечественные исследователи в последние десятилетия внесли существенный вклад в разработку, исследования различных энтеросорбентов и также подтверждают значение этого способа лечения при широкой палитре заболеваний и состояний. Одним из самых интересных направлений стало использование ЭС у взрослых и детей с инфекционными и токсико-инфекционными поражениями желудочно-кишечного тракта, при котором были открыты неизвестные ранее механизмы и мишени ЭС [10]. Например, выявлено, что при сальмонеллезе, шигеллезе и сходных заболеваниях, при которых патогенетическое значение имеет цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, именно ЭС, в отличие от антимикробных средств, обеспечивают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, антидиарейный и даже гипотермический эффекты [28, 44, 45].

Исследователями отмечены достоинства энтеросорбции: связывание, фиксирование и элиминация из кишечника патогенной и условно-патогенной микрофлоры, токсических продуктов при отсутствии отрицательного воздействия на микробиоценоз кишечника. Клиническая эффективность некоторых ЭС при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает антибактериальным препаратам (фуразолидон, гентамицин, цефтриаксон и др.) [29, 45–47]. Применение ЭС в терапии ОКИ с первых дней заболевания за счет сорбции экзотоксинов патогенных бактерий (например, некротоксина клостридий, Шига-токсина энтерогеморрагических эшерихий и др.) может предупредить развитие тяжелых осложнений (язвенно-некротического процесса в кишечнике, гемолитико-уремического синдрома и др.) [47]. Комбинированное использование в лечении ОКИ энтеросорбентов с антибактериальными препаратами или пробиотиками с первых дней заболевания существенно повышало клиническую и saniрующую эффективность проводимой терапии [21, 48]. Накопленный положительный опыт позволил включить назначение ЭС в схемы лечения в руководствах для врачей и в текущие Клинические рекомендации МЗ [48–50].

Часто наблюдаемая ассоциация инфекционных процессов и токсико-аллергических реакций обосновывает и доказывает перспективность ЭС: благодаря эффективной сорбции аллергенов, гистамина и других биологически активных веществ, а также бактериальных антигенов и циркулирующих иммунных комплексов,

метод энтеросорбции активно используется при аллергических заболеваниях и состояниях [51, 52]. При пищевой и лекарственной аллергии, atopическом дерматите использование сорбентов в комплексной терапии приводит к более быстрому регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений (уменьшению гиперемии, сухости, зуда кожи, отека и дерматита), нормализации функции ЖКТ. Отмечается положительная динамика лабораторных показателей, уменьшается число эозинофилов в крови, снижается уровень общего IgE [53–55].

Обоснованным с патогенетической точки зрения показанием к назначению ЭС представляется антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), особенно при недифференцированном (не-клостридиальном) варианте [55–57]. Неселективное связывание сорбентами большого числа разнообразных молекул, обнаруживаемых при данном состоянии, делает их применение перспективным, с включением в Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА, 2016) [58]. При клостридиальном генезе ААД предписывается последовательное использование антибиотиков и ЭС [58].

При вирусных гепатитах, алкогольной болезни печени, хроническом токсическом гепатите эффективными признаются ЭС, которые способны связывать желчные кислоты, холестерин, билирубин, что является показанием для их применения при синдроме холестаза [14, 15, 59]. При хронических заболеваниях печени положительное действие энтеросорбентов может быть обусловлено и их взаимодействием с желчными кислотами – наибольший эффект достигается при сочетании дренирования желчевыводящих путей со стимуляцией желчеотделения и применением селективных ЭС (например, холестирамина, МКЦ) [14, 60, 61].

При таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как гастрит и язвенная болезнь желудка, энтероколит, панкреатит, синдром мальабсорбции, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит и ряде других, энтеросорбция используется в комплексе лечения как метод детоксикации и цитопротекции [7, 43, 62, 63]. Энтеросорбенты способствуют более быстрой регенерации язв и эрозий, уменьшению воспалительного процесса, исчезновению болей в животе, прекращению диспепсических явлений, нормализации пассажа пищевых масс по кишечнику. Прием энтеросорбентов при неспецифическом язвенном колите приводит к снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия живота, нормализации стула, исчезновению гемоколита, что сопровождается восстановлением целостности и проницаемости слизистых оболочек толстой кишки [29, 43].

## КОМБИНИРОВАНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Многолетние исследования свойств ЭС привели к пониманию перспективности комбинирования отдельных сорбентов для суммирования положительных свойств. Примером такой комбинации может служить БАД к пище «Белый уголь Экстра», представитель хорошо зарекомендовавшего

<sup>3</sup> WGO practice guideline: acute diarrhea. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO practice guideline: acute diarrhea. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO). 2008. 28 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea>.

семейства «Белый уголь» [61, 63–66]. Так, входящая в состав продукта МКЦ – представитель группы сорбентов из пищевых волокон, выделенных из растительной клетчатки. Группа экспертов Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов по пищевым добавкам представила научное заключение, повторно оценивающее безопасность МКЦ (Е 460(i)) и модифицированных вариаций. Группа экспертов подтвердила безопасный уровень применения МКЦ в дозе около 660–900 мг/кг тела в день [67]. МКЦ нерастворима в воде и не подвергается расщеплению в пищеварительном тракте человека и действует двупаправленно, обладая сорбционным и механическим эффектами [26, 68].

МКЦ сорбирует на своей поверхности и выводит из организма тяжелые металлы, свободные радикалы, микробные токсины, продукты распада, а также связывает в желудке излишек желудочного сока и соляной кислоты, в кишечнике – желчные кислоты, снижая тем самым агрессивность желудочного сока и желчи. В тонком кишечнике МКЦ очищает механическим путем его слизистую оболочку, что ведет к улучшению пристеночного пищеварения и всасывающей функции кишечника. Отмечено, что после приема МКЦ всасывание и усвоение пищи, лекарств, овощей и фруктов становится более полным [65], при этом отмечено минимальное влияние на всасывание витаминов, например, рибофлавина [69]. Механическое раздражение рецепторов кишечника МКЦ усиливает его перистальтику, что способствует ликвидации застоя пищевых масс и скорейшему освобождению кишечника [65, 70].

Диоксид кремния (аэросил), входящий в состав БАД к пище, «Белый уголь Экстра» обладает высокой сорбционной емкостью (удельная площадь поверхности достигает 400 м<sup>2</sup>/г), используется как безопасная пищевая добавка [71], а также активно применяется в фармакологии [22, 72]. Показано, что диоксид кремния связывает и выводит из организма избыток желудочного сока и соляной кислоты, а также газов в кишечнике, токсины, поступающие извне (включая продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, пищевые и бактериальные аллергены, микробные эндотоксины, химические вещества), токсичные продукты распада пищевых субстратов в кишечнике и содействует выведению разнообразных токсичных продуктов, в том числе:

- алкалоидов, гликозидов, солей тяжелых металлов, фосфорорганических и хлорорганических соединений, барбитуратов, этилового спирта и продуктов его обмена [73, 74],
- биологически активных веществ, связанных с процессами аллергии и воспаления (простагландинов, серотонина, гистамина) [75, 76],
- продуктов обмена белков (мочевины, креатинина, остаточного азота), липидов [20, 77, 78].

Таким образом, диоксид кремния содействует снижению метаболической нагрузки на органы детоксикации (в первую очередь, печень и почки), коррекции процессов и иммунного статуса, улучшению показателей липидного обмена, таких как уровень холестерина, триглицеридов и общих липидов [65].

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ (МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА + ДИОКСИД КРЕМНИЯ)

В экспериментальных работах показано усиливающее действие МКЦ на диоксид кремния (ДК) в отношении сорбции ионов тяжелых металлов [74] и ряда других компонентов [73] – таким образом, МКЦ и ДК дополняют друг друга.

Данная комбинация запатентована [79], прошла государственную регистрацию<sup>4</sup>, накоплена обширная доказательная база использования данной комбинации (МКЦ + ДК), включая как наблюдательные исследования, так и должным образом спланированные многоцентровые исследования эффективности<sup>5</sup> [80].

В 2016 г. было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности МКЦ + ДК при острой диарее (уровень доказательности I (A) по СЕВМ) [80]. Назначение Белого угля пациентам (детям и взрослым) с острой диареей в течение 3–5 дней приводило к прекращению диареи в среднем за 1,7 дня по сравнению с контрольной группой [80]. Результаты клинического исследования были одобрены FDA США<sup>6</sup>.

Продемонстрировано позитивное влияние данной комбинации на течение ряда заболеваний, в первую очередь, при патологии органов желудочно-кишечного тракта. Так, в результате применения комбинированных энтеросорбентов происходит ослабление токсических и аллергических реакций, снижается метаболическая нагрузка на органы экскреции (печень, кишечник, почки, легкие, кожа), корректируются обменные и иммунологические процессы, происходит восстановление проницаемости и целостности слизистых оболочек, улучшается кровоток кишечника, состав кишечной микрофлоры, исчезают симптомы диспепсии (нормализуется стул, устраняется метеоризм) [75, 81, 82]. Энтеросорбция с успехом используется в лечении заболеваний печени (гепатит вирусной и токсической этиологии, стеатогепатит, цирроз печени), когда с развитием печеночно-клеточной недостаточности, наряду с другими нарушениями, снижается и детоксицирующая функция печени, в крови накапливаются токсические продукты обмена, развивается энцефалопатия, почечная недостаточность, а развитие микробной контаминации кишечника усугубляет интоксикацию [21, 66, 82]. На фоне применения комбинации МКЦ + ДК при вирусных гепатитах и стеатогепатите отмечена более быстрая нормализация уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, g-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка; быстрее исчезают симптомы холестаза – желтуха, кожный зуд, уменьшается выраженность энцефалопатии, нормализуется липидный спектр

<sup>4</sup> Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.11.003.E.003863.09.18 биологически активная добавка к пище «Белый уголь Актив» (таблетки массой 700 мг) от 05.09.2018. Режим доступа: <https://reestrinform.ru/reestr-sgr/reg-RU.77.99.11.003.%D0%95.003863.09.18.html?ysclid=mf6tp9gsix818677062>; Экспертное заключение ФГБУ «НИИ питания» РАМН №72/3-614/6-13 от 04.07.2013.

<sup>5</sup> Efficacy of the Administration of Colloidal Silicon Dioxide in Tablet Dosage Form in Patients With Acute Diarrhea. ClinicalTrials.gov ID: NCT03633344. 2016. Available at: <https://www.smartpatients.com/trials/NCT03633344>.

<sup>6</sup> Ibid.



крови [20, 77, 78]. Включение комбинированного ЭС в схемы терапии пациентов с циррозом печени позволило, наряду с улучшением клинического состояния, обеспечить существенное улучшение биохимических показателей, функционального состояния паренхимы печени, снижение исходно повышенного уровня процессов ПОЛ, за счет повышения активности ферментов системы антиоксидантной защиты, уменьшение выраженности системной эндогенной интоксикации [78, 83]. При различных инфекционных заболеваниях, особенно тех, которые протекают с диарейным синдромом (дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз, энтеровирусные инфекции, тифы и пр.), а также в лечении острых алиментарных энтеритов неинфекционной природы, при включении ЭС в схемы лечения отмечается более быстрое исчезновение астении, нормализация стула, уменьшение метеоризма и других симптомов диспепсии, снижение температуры, регистрируется положительная лабораторная динамика [21, 75–77, 84]. При острых кишечных инфекциях (ОКИ) у детей при включении энтеросорбента МКЦ + ДК в схемы лечения ОКИ отмечена более быстрая нормализация температуры тела (достоверно по сравнению с контрольной группой;  $p < 0,05$ ); снижение патологической потери жидкости и сокращение периода рвоты у этих детей ( $p < 0,05$ ); ускорение редукции проявлений кишечного метеоризма и связанного с ним абдоминального болевого синдрома ( $p < 0,05$ ); ускорение улучшения эмоционального состояния ребенка, нормализация сна и периодов бодрствования, что в целом позволило сократить продолжительность пребывания больных детей на стационарном лечении в среднем на 2 дня [84]. При постинфекционном дисбактериозе кишечника включение МКЦ + ДК в схемы терапии больных способствовало ликвидации вторичной иммунной недостаточности, о чем свидетельствовала положительная динамика изученных показателей клеточного звена иммунитета, а именно увеличение числа CD3+, CD4+ и CD56+ лимфоцитов, нормализация индекса CD4+/CD8+ и показателя РБТЛ с ФГА. При проведении бактериологического исследования фекалий у больных основной группы отмечали увеличение содержания бифидобактерий, лактобактерий, снижение количества *E. coli* с измененными ферментативными свойствами ( $< 10^4$  КОЕ/г), деконтаминация содержимого кишечника от условно-патогенной микрофлоры [66].

Ярким доказательством не только локального, но и системных эффектов комбинированных ЭС (МКЦ + ДК), может считаться исследование Н.Б. Губергриц и др. 2015 г. при хроническом панкреатите [63]. Присоединение 3-недельного курса МКЦ + ДК к стандартной терапии приводило к более ранней ликвидации клинических признаков обострения хронического панкреатита, особенно – диспепсического и астенического синдромов (различие между группами достоверно ( $p < 0,05$ )); быстрой нормализации лабораторных (биохимических и иммунологических) показателей, в частности, маркеров синдрома эндогенной метаболической интоксикации, а также выраженности иммунокомплексных реакций (уровень средних молекул и циркулирующих иммунных комплексов) [63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энтеросорбция является одним из основных компонентов дезинтоксикационной и патогенетической терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом, а при кишечных инфекциях – и средством этиотропной и патогенетической терапии, независимо от их этиологии и типа диареи. Энтеросорбция эндогенных токсинов, образующихся в самом кишечнике, особенно актуальна в случаях, когда барьерная функция кишечного эпителия ослаблена в силу какого-либо патологического процесса, например, инфекции, воспаления или гипоксии. Введение в просвет кишечника ЭС препятствует выходу в кровотоки повышенного количества естественных продуктов кишечного метаболизма (индолов, фенолов, скатолов и т.д.), бактериальных токсинов, продуктов воспаления, а также и самой кишечной микрофлоры. ЭС в составе комплексной терапии ОКИ существенно повышают клиническую и saniрующую эффективность лечения на фоне проводимой антибактериальной или противовирусной этиотропной терапии, а при легких и среднетяжелых формах могут быть использованы и как средства стартовой этиотропной монотерапии, независимо от этиологии и типа диареи. Отмечается способность энтеросорбентов к реализации и системного действия, выражающегося в нормализации нарушенных функций и биохимических параметров в органах и тканях, удаленных от ЖКТ. Важнейшими из них являются гепатопротекторный, антихолестеринемический, антиаллергический и, особенно, дезинтоксикационный и иммуномодулирующий эффекты.

Таким образом, эффективность энтеросорбции продемонстрирована при кишечных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая не только инфекционные процессы, но и патологию печени и поджелудочной железы, при которых отмечено достоверное влияние на функциональное состояние пораженных органов, системные маркеры заболеваний, выявлено улучшение показателей качества жизни.

Комбинирование отдельных энтеросорбентов (например, БАД к пище «Белый уголь Экстра») позволяет достичь синергетического эффекта за счет различных механизмов действия каждого из компонентов, что обеспечивает более выраженный совокупный сорбирующий эффект, приводит к ослаблению токсических и аллергических реакций и очищению кишечника. Комбинация микрокристаллической целлюлозы и диоксида кремния позволяет суммировать их положительные свойства, способствуя выведению токсинов, улучшая пищеварение и функциональное состояние органов ЖКТ, что усиливает общую терапевтическую эффективность и снижает нагрузку на печень и почки.

Применение комбинированных энтеросорбентов способствует улучшению усвоения питательных веществ и активизации перистальтики кишечника, что способствует более быстрому выводу токсинов из организма и в итоге позитивно влияет на общее состояние здоровья пациентов. Белый уголь Экстра может быть рекомендован

в качестве БАД к пище как дополнительный источник пищевых волокон – энтеросорбентов для улучшения функционального состояния ЖКТ.

Данные комбинированные сорбенты могут использоваться для ослабления токсических и аллергических реакций, для восстановления проницаемости и целостности слизистых оболочек, улучшения состава кишечной микрофлоры, возможного снижения проявлений диспепсии (для нормализации стула, ликвидации метеоризма и других симптомов), также энтеросорбция применяется

в лечении заболеваний печени, для компенсации детоксикационной функции органа и, как и в случае хронического панкреатита, способствует снижению выраженности метаболической интоксикации с улучшением лабораторных (биохимических и иммунологических) показателей, а также в схемах лечебного питания и в программах снижения веса.



Поступила / Received 30.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2025

Принята в печать / Accepted 19.08.2025

## Список литературы / References

- Беляков НА, Соломенников АВ. Энтеросорбция – механизм лечебного действия. *Эфферентная терапия*. 1997;3(2):20–26. Belyakov NA, Solomennikov AV. Enterosorption is a mechanism of therapeutic action. *Efferentnaya Terapiya*. 1997;3(2):20–26. (In Russ.)
- Бородин ЮИ, Коненков ВИ, Пармон ВН, Любарский МС, Рачковская ЛН, Бгатовая НР, Летагин АЮ. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи современной биологии*. 2014;134(3):236–248. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sgzrun>. Borodin Yul, Kononkov VI, Parmon VN, Lyubarskii MS, Rachkovskaya LN, Bgatova NP, Letyagin AYU. Biological properties of sorbents and their application in practice. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2014;134(3):236–248. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sgzrun>.
- Панфилова ВН, Таранушенко ТЕ. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):34–39. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>. Panfilova VN, Taranushenko TE. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(6):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
- Гордиенко ЛМ, Вялкова АА, Галактионова ДМ, Фарманиян ЛС. Выбор энтеросорбента в практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения. *Медицинский оппонент*. 2023;3(23):36–41. Режим доступа: [https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3\\_2023.pdf](https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3_2023.pdf). Gordienko LM, Vyalkova AA, Galaktionova DM, Farmanyan LS. Enterosorbent in the practice of a pediatric primary health care. *Medical Opponent*. 2023;3(23):36–41. (In Russ.) Available at: [https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3\\_2023.pdf](https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3_2023.pdf).
- Хованов АВ. Возможности и перспективы использования современной энтеросорбции в хирургии (обзор литературы). *Современная медицина*. 2021;2(21):33–38. Режим доступа: <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2021/07/33-38.pdf>. Khovanov AV. Possibilities and prospects of using modern enterosorption in surgery (Literature review). *Modern Medicine*. 2021;2(21):33–38. (In Russ.) Available at: <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2021/07/33-38.pdf>.
- Учайкин ВФ, Новокшонов АА, Соколова НВ, Бережкова ТВ. Энтеросорбция: роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. 2008. 24 с.
- Хотимченко ЮС, Кропотов АВ. Применение энтеросорбентов в медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 1999;2(2):84–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vtfhwp>. Khotimchenko YuS, Kropotov AV. Application of enterosorbents in medicine. *Pacific Medical Journal*. 1999;2(2):84–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vtfhwp>.
- Николаев ВГ, Михаловский СВ, Гурина НМ. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия. *Эфферентная терапия*. 2005;11(4):3–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wetvrl>. Nikolayev VG, Mikhlovskiy SV, Gurina NM. Modern enterosorbents and mechanisms of their action. *Efferentnaya Terapiya*. 2005;11(4):3–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wetvrl>.
- Викулов ГХ. Новые возможности современной энтеросорбции при дисбиозах и токсико-аллергических реакциях. *Врач*. 2019;30(2):85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-16>. Vikulov GK. New approaches of modern enterosorption in dysbiosis and toxicallergic reactions. *Vrach*. 2019;30(2):85–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-16>.
- Захаренко СМ. Энтеросорбция в практике инфекциониста. *РМЖ*. 2010;18(30):1829–1832. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Enterosorbciya\\_v\\_praktike\\_infekcionista/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Enterosorbciya_v_praktike_infekcionista/). Zakharenko SM. Enterosorption in the practice of an infectious disease specialist. *RMJ*. 2010;18(30):1829–1832. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Enterosorbciya\\_v\\_praktike\\_infekcionista/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Enterosorbciya_v_praktike_infekcionista/).
- Жилыкова ЕТ, Бондарев АВ, Новиков ОО. Рациональный выбор энтеросорбента на основе его сорбционно-морфологических характеристик. *Медицинский оппонент*. 2023;3(23):59–64. Режим доступа: [https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3\\_2023.pdf](https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3_2023.pdf). Zhilyakova ET, Bondarev AV, Novikov OO. Rational choice of enterosorbent based on its sorption-morphological characteristics. *Medical Opponent*. 2023;3(23):59–64. (In Russ.) Available at: [https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3\\_2023.pdf](https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2023/07/MO-c-oblozhkoj-3_2023.pdf).
- Новиков ПБ, Трубицына ИЕ, Чикунова БЗ. Изучение действия разных сорбентов на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2008;7(7):86–87. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5550742>. Novikov PB, Trubitsyna IE, Chikunova BZ. Investigation of the effects of different sorbents on the gastrointestinal mucosa state. *Lechaschi Vrach*. 2008;7(7):86–87. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/07/5550742>.
- Ливзан МА, Гаус ОВ, Гавриленко ДА. Диарейный синдром в практике врача-терапевта: алгоритм действий. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):300–309. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-8>. Livzan MA, Gaus OV, Gavrilenko DA. Diarrheal syndrome in the practice of a general practitioner: medical algorithm. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(5):300–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-8>.
- Павлов АИ, Хованов АВ, Хаваншанов АК, Фадина ЗВ, Шамес АБ. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):36–41. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-36-41>. Pavlov AI, Khovanov AV, Khavanshanov AK, Fadina ZhV, Shames AB. The Place of Modern Enterosorption in Alcoholic Liver Disease Treatment and Prevention (Literature Review). *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(18):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-36-41>.
- Nedelieva A, Ovin GY. The influence of enterosorption on endotoxaemia in burn illness. *Annals of the MBC*. 1992;5(4). Available at: [http://www.medic.com/annals/review/vol\\_5/num\\_4/text/vol5n4p236.htm](http://www.medic.com/annals/review/vol_5/num_4/text/vol5n4p236.htm).
- Новокшонов АА, Соколова НВ. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):140–147. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/554>. Novokshonov AA, Sokolova NV. Enterosorption and its clinical effectiveness in complex treatment of acute intestinal infections in children. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):140–147. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/554>.
- Кильдиярова РР. Эндоэкологическая реабилитация детей методами энтеросорбции. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):84–89. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-84-89>. Kildiyarova RR. Endoecological rehabilitation of children using enterosorption. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-84-89>.
- Adachi S, Yamanaka T, Hayashi S, Kimura Y, Matsuno R, Yokogoshi H. Preparation of peptide mixture with high Fischer ratio from protein hydrolysate by adsorption on activated carbon. *Bioseparation*. 1992;3(4):227–232. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1369246/>.
- Беляков НА, Похис КА. Энтеросорбция в лечении ожирения. *Эфферентная терапия*. 1999;5(2):45–49. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=31320>.

- Belyakov NA, Pokhis KA. Enterosorption in the treatment of obesity. *Ehfferentnaya Terapiya*. 1999;5(2):45–49. (In Russ.) Available at: <https://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=31320>.
20. Шаповалова ИА. Влияние современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» (Aerosil) на показатели эндогенной «метаболической» интоксикации у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения. *Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології*. 2011;5(5):287–302. (In Ukr.) Available at: <https://www.elibrary.ru/swmarf>.  
Шаповалова ИА. Influence of modern silicon enterosorbent “White Coal” on endogenous metabolic intoxication indexes at the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculous cholecystitis on background of obesity. *Problems of Environmental and Medical Genetics and Clinical Immunology*. 2011;5(5):287–302. (In Ukr.) Available at: <https://www.elibrary.ru/swmarf>.
21. Васильев ЮВ. Энтеросорбция как эффективный метод в комплексной терапии острых кишечных инфекций. *Медицинский совет*. 2013;10(6):60–63. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1125>.  
Vasilyev YV. Enterosorption: effectiveness in multimodal therapy of acute intestinal infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;10(6):60–63. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1125>.
22. Чуйко АА. (ред.) *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния*. Киев: Наукова думка; 2003. 417 с. Режим доступа: <https://f.euruditor.link/file/3517797/>.
23. Андреева ЛВ. Эффективность использования сорбентов для веществ липидной природы. В: Вобликова ТВ (ред.) *Инновационное развитие агропромышленного, химического, лесного комплексов и рациональное природопользование: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, Великий Новгород, 7 апреля 2022 г.* Великий Новгород: Новгородский государственный университет Ярослава Мудрого; 2022. С. 155–158. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zjuxvu>.
24. Borghede MK, Schlutter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine (75)SeHCAT scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhea. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):137–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.013>.
25. Eastwood MA, Morris ER. Physical properties of dietary fiber that influence physiological function: a model for polymers along the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2):436–442. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.436>.
26. Аутлов СА, Базарнова НГ, Кушнир ЕЮ. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор). *Химия растительного сырья*. 2013;3(3):33–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rundct>.  
Autlov SA, Bazarnova NG, Kushnir EYu. Microcrystalline cellulose. Structure, properties and applications (review). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ya*. 2013;3(3):33–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rundct>.
27. Коноров МР. Клиническая фармакология энтеросорбентов нового поколения. *Вестник фармации*. 2013;4(62):79–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ruijut>.  
Konorev MR. Clinical pharmacology of enterosorbents of new generation. *Vestnik Farmatsii*. 2013;4(62):79–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ruijut>.
28. Учайкин ВФ, Новокшенов АА, Соколова НВ, Ларина ТС, Бережкова ТВ, Сахарова АА. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2007;86(2):44–50. Режим доступа: [https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/266/2007\\_2\\_1279.pdf](https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/266/2007_2_1279.pdf).  
Uchaykin VF, Novokshonov AA, Sokolova NV, Larina TS, Berezhkova TV, Sakharova AA. The role and value of enterosorption in the etiopathogenetic therapy of acute intestinal infections in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2007;86(2):44–50. (In Russ.) Available at: [https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/266/2007\\_2\\_1279.pdf](https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/266/2007_2_1279.pdf).
29. Новокшенов АА, Соколова НВ, Учайкин ВФ. Основные направления и клинические рекомендации по лечению острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2011;9(10):24–30. Режим доступа: <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/osnovnye-napravleniya-i-klinicheskie-rekomendatsii-po-lecheniyu-ostrykh-kishechnykh-infektsiy-u-dete/>.  
Novokshonov AA, Sokolova NV, Uchaykin VF. Main directions and clinical recommendations for the treatment of acute intestinal infections in children at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2011;9(10):24–30. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/osnovnye-napravleniya-i-klinicheskie-rekomendatsii-po-lecheniyu-ostrykh-kishechnykh-infektsiy-u-dete/>.
30. Видулов ГХ. Новые возможности современной энтеросорбции при бактериальных, вирусных инфекциях и токсидермиях. *Врач*. 2019;30(2):85–92. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-16>.  
Vikulov GK. New approaches of modern enterosorption among bacterial, viral infections and toxidermia. *Vrach*. 2019;30(2):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-16>.
31. Castrellon PG, Allue IP, Lindo ES. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr*. 2010;72(3):220.e1–220.e20. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.11.010>.
32. Mujawar QM, Naganoor R, Ali MD, Malagi N, Thobby AN. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2012;58(1):63–67. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmr030>.
33. Kudlova E. Home management of acute diarrhoea in Czech children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):510–515. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7a691>.
34. Wingate D, Phillips SF, Lewis SJ, Malagelada JR, Speelman P, Steffen R, Tytgat GN. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(6):773–782. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00993.x>.
35. Khediri F, Mrad Al, Azzouz M, Doughi H, Najjar T, Mathie-Fortunet H et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:783196. <https://doi.org/10.1155/2011/783196>.
36. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(7):993–1000. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(02\)90228-2](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(02)90228-2).
37. Van der Hagen SJ, Soeters PB, Baeten CG, van Gemert WG. Conservative treatment of patients with faecal soiling. *Tech Coloproctol*. 2011;15(3):291–295. <https://doi.org/10.1007/s10151-011-0709-1>.
38. Brouns F, Theuvsen E, Adam A, Bell M, Berger A, Mensink RP. Cholesterol-lowering properties of different pectin types in mildly hypercholesterolemic men and women. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(5):591–599. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.208>.
39. Bazzano LA. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(6):473–477. <https://doi.org/10.1007/s11883-008-0074-3>.
40. Беляков НА, Тельнова МА, Чекина НМ. Энтеросорбция препаратом микрокристаллической целлюлозы в лечении ишемической болезни сердца. *Эфферентная терапия*. 2001;7(3):53–58. Режим доступа: <https://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=66584>.  
Belyakov NA, Telnova MA, Chekina NM. Enterosorption with microcrystalline cellulose preparations in the therapy of ischaemic heart disease. *Ehfferentnaya Terapiya*. 2001;7(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://elbib.fesmu.ru/Article.aspx?id=66584>.
41. Николаев КЮ, Овсянникова АК, Лифшиц ГИ, Москаленко ИВ. Использование противовоспалительного эффекта сорбционного комплекса в реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6(6):23–28. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1829>.  
Nikolaev KYu, Ovsyannikova AK, Lifshits GI, Moskalenko IV. The use of anti-inflammatory effect of the sorption complex in rehabilitation of patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6(6):23–28. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1829>.
42. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Cholestatic pruritus: New insights into pathophysiology and current treatment. *Hautarzt*. 2012;63(7):532–538. <https://doi.org/10.1007/s00105-011-2321-8>.
43. Hubner WD, Moser EH. Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Ther*. 2002;19(5):245–252. <https://doi.org/10.1007/BF02850364>.
44. Мазанкова ЛН, Павлова АА. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2006;4(4):67–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jyahsl>.  
Mazankova LN, Pavlova AA. Optimization of pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children. *Children Infections*. 2006;4(4):67–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jyahsl>.
45. Зайцева ИА, Кошкин АП, Левин ДЮ. Энтеросорбент «Филтрум» в терапии острых кишечных инфекций. *Детские инфекции*. 2005;1(1):61–62. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbent-filtrum-v-terapii-ostrykh-kishechnykh-infektsiy>.  
Zaytseva IA, Koskin AP, Levin DYU. Enterosorbent “Filtrum” in the treatment of acute intestinal infections. *Children Infections*. 2005;1(1):61–62. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbent-filtrum-v-terapii-ostrykh-kishechnykh-infektsiy>.







- Tereshin VA, Kruglova OV, Mogilenets EI, Merkulova NF. Effectivity of silicon sorbent in infectious practice. *Infectious Diseases*. 2016;14(2):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-2-47-54>.
67. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B et al. Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives. *EFSA J*. 2018;16(1):e05047. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5047>.
68. Красочко ПА, Капущий ФН, Красочко ПП. Изучение сорбционных свойств полисахаридов растительного происхождения. *Международный вестник ветеринарии*. 2015;(1):65–70. Режим доступа: <https://repo.vsvm.by/bitstream/123456789/15896/1/t-mvv-2015-1-65-70.pdf>.
69. Kostantin Zh, Kugach VV, Ivanova SV. Influence of microcrystalline cellulose on pharmacokinetics riboflavin from tablets. *Vestnik Farmatsii*. 2007;(2):63–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kzjklk>.
70. Nsor-Atindana J, Chen M, Goff HD, Zhong F, Sharif HR, Li Y. Functionality and nutritional aspects of microcrystalline cellulose in food. *Carbohydr Polym*. 2017;172:159–74. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.04.021>.
71. Randall G, Bars R, Calow P, de Wolf W, Doe J, Douben P et al. *Synthetic Amorphous Silica (CAS No. 7631-86-9)*. ECETOC JACC report No. 51. Brussels: ECETOC AISBL; 2006. Available at: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/JACC-051.pdf>.
72. Janczura M, Lulinski P, Sobiech M. Imprinting technology for effective sorbent fabrication: current state-of-art and future prospects. *Materials*. 2021;14(8):1850. <https://doi.org/10.3390/ma14081850>.
73. Мухортова ПА. Сравнение адсорбционной способности аптечных сорбентов по отношению к катионам железа (III). *Ratio et Natura*. 2020;(2):59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/isiqal>.
74. Филиппова ВА, Лысенкова АВ, Прищепова ЛВ. Термодинамический и кинетический подход к изучению адсорбции тяжелых металлов на различных энтеросорбентах. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;(1):110–115. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1471>.
75. Охотникова ЕН, Глуш ЮИ, Иванова ТП, Меллина КВ, Яковлева НЮ, Шарикадзе ЕВ и др. Использование энтеросорбента «белый уголь» при аллергических заболеваниях у детей: результаты собственных исследований. *Современная педиатрия*. 2009;(4):39–43. Режим доступа: <https://white-coal.ru/upload/iblock/e71/e71b730be8143ad6566ed5bdbc97bf09.pdf>.
76. Кузнецов СВ. Эффективность энтеросорбента Белый уголь в комплексной терапии гельминтозов у детей. *Здоровье ребенка*. 2010;(4):43–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-enterosorbenta-belyy-ugol-v-kompleksnoy-terapii-gelmintozov-u-detey>.
77. Якимович СВ. Влияние современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» на концентрацию «средних молекул» в крови больных хроническим вирусным гепатитом В: Якимович СВ. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016: сборник тезисов докладов LXX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. Минск: БГМУ; 2016. С. 467. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/13454?show=full>.
78. Фролов ВМ, Соцкая ЯА, Круглова ОВ. Эффективность энтеросорбента «Белый уголь» в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С и его влияние на маркеры липопероксидации и эндогенной интоксикации. *Врачебное дело*. 2012;(5-6). Режим доступа: <https://ofm-pharma.ru/wp-content/uploads/2014/10/Белый-Уголь-Хрон-вирусный-гепатит-С.pdf>.
79. Курченко ОВ. *Энтеросорбент*. Патент RU 2538669 C1, 10.01.2015. Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com/8c/af/f5/298994f16258a1/RU2538669C1.pdf>.
80. Tieroshyn V, Moroz L, Prishliak O, Shostakovich-Koretska L, Kruglova O, Gordienko L. Colloidal silicon dioxide in tablet form (Carbowhite) efficacy in patients with acute diarrhea: results of randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6344. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62386-0>.
81. Щекина МИ. Энтеросорбент «Белый уголь» – оптимальная терапия интоксикации. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010;(1):79–82. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=222937>.
82. Панфилова ВН, Таранушенко ТЕ. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):34–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-enterosorbentov-v-klinicheskoy-praktike>.
83. Фролов ВМ, Соцкая ЯА, Пересадин НА, Круглова ОВ. Эффективность энтеросорбента Белый Уголь в лечении больных циррозом печени. *Likarska sprava*. 2012;(8):108–115. Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/376638470\\_Effektivnost\\_enterosorbenta\\_Belyj\\_Ugol\\_v\\_licenii\\_bolnyh\\_cirrozm\\_peceni](https://www.researchgate.net/publication/376638470_Effektivnost_enterosorbenta_Belyj_Ugol_v_licenii_bolnyh_cirrozm_peceni).
84. Абатуров АЕ, Кривуша ЕЛ, Герасименко ОН, Ивашина ВИ, Гирина ИА. Патогенетическое лечение острых кишечных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2010;(3):93–95. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskoe-lechenie-ostryh-kishechnyh-infektsiy-u-detey>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Верткин, Г.Ю. Кнорринг  
Написание текста – А.Ю. Гончаренко, Г.Ю. Кнорринг  
Обзор литературы – Г.Ю. Кнорринг  
Редактирование – А.Ю. Гончаренко  
Утверждение окончательного варианта статьи – А.Л. Верткин

## Contribution of authors:

Concept of the article – Arkadiy L. Vertkin, German Yu. Knorring  
Text development – Aleksandra Yu. Goncharenko, German Yu. Knorring  
Literature review – German Yu. Knorring  
Editing – Aleksandra Yu. Goncharenko  
Approval of the final version of the article – Arkadiy L. Vertkin

**Информация об авторах:**

**Гончаренко Александра Юрьевна**, к.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; vintikdoctor@bk.ru

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; kafedrakf@mail.ru

**Кнорринг Герман Юрьевич**, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; knorring@mail.ru

**Information about the authors:**

**Aleksandra Yu. Goncharenko**, Cand. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Faculty of General Medicine, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; vintikdoctor@bk.ru

**Arkadiy L. Vertkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Faculty of General Medicine, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; kafedrakf@mail.ru

**German Yu. Knorring**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Faculty of General Medicine, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; knorring@mail.ru

# К вопросу о дифференциальной диагностике суставного синдрома: ювенильный идиопатический артрит и поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника

А.В. Полянская<sup>1</sup>✉, meleshkina.angel@mail.ru, С.Н. Чебышева<sup>1</sup>, И.М. Корсунская<sup>2,3</sup>, Н.А. Геппе<sup>1</sup>, М.Н. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Афонина<sup>1</sup>, В.А. Серая<sup>1</sup>, Ю.О. Костина<sup>1</sup>, Е.В. Борисова<sup>1</sup>, Е.С. Жолобова<sup>1</sup>, Н.В. Алексакова<sup>1</sup>, М.Ю. Кузина<sup>1</sup>, Я.Г. Амбарцумова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

<sup>3</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

## Резюме

**Введение.** В круг заболеваний, требующих проведения дифференциально-диагностического поиска при стойком суставном синдроме у ребенка, входят ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

**Цель.** Проанализировать и сравнить характер суставного синдрома у детей с ЮИА и болезнью Крона (БК) с поражением суставов.

**Материалы и методы.** Анализировался суставной синдром в группе из 23 детей с ЮИА и 24 детей с БК с поражением суставов. Статистическая обработка выполнена с применением параметрических методов и точных формул для процентных соотношений.

**Результаты.** При ЮИА чаще поражаются коленные, голеностопные, тазобедренные и лучезапястные суставы – у 21 (91,3%), 14 (60,9%), 15 (65,2%) и 5 (21,7%) детей соответственно. У 4 (17,4%) детей выявлялись энтезопатии. При БК у 5 (10,8%) детей выявлен спондилоартрит, у 15 (58,3%) пациентов – с поражением периферических суставов. Чаще всего поражались коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и стоп – у 14 (58,3%), 13 (54,2%), 9 (37,5%) и 4 (16,7%) детей соответственно. Энтезопатии выявлены у 10 (41,7%) детей. Анализ сравнительной частоты вовлечения суставов при ЮИА и БК показал, что при ЮИА достоверно чаще вовлекаются коленные, голеностопные и лучезапястные суставы, энтезиты достоверно чаще определяются при БК ( $p < 0,05$ ). БК у 5 (10,8%) пациентов ассоциирована со спондилоартритом. При ЮИА достоверно чаще выявлялся антинуклеарный фактор ( $p < 0,05$ ). Статья также иллюстрирована двумя клиническими примерами.

**Выводы.** Представленные нами данные демонстрируют различия в характере суставного синдрома у детей с ЮИА и БК. Внимательный сбор анамнеза, физических данных, оценка характера суставного синдрома позволяют своевременно поставить правильный диагноз и выбрать рациональную тактику ведения пациентов.

**Ключевые слова:** внекишечные проявления, болезнь Крона, серонегативные спондилоартропатии, дети, ювенильный идиопатический артрит

**Для цитирования:** Полянская АВ, Чебышева СН, Корсунская ИМ, Геппе НА, Николаева МН, Афонина ЕЮ, Серая ВА, Костина ЮО, Борисова ЕВ, Жолобова ЕС, Алексакова НВ, Кузина МЮ, Амбарцумова ЯГ. К вопросу о дифференциальной диагностике суставного синдрома: ювенильный идиопатический артрит и поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Медицинский совет*. 2025;19(15):182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2025-393>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Towards the differential diagnosis of joint syndrome: Juvenile idiopathic arthritis and joint lesions in inflammatory bowel disease

Angelina V. Polyanskaya<sup>1</sup>✉, meleshkina.angel@mail.ru, Svetlana N. Chebysheva<sup>1</sup>, Irina M. Korsunskaya<sup>2,3</sup>, Natalia A. Geppe<sup>1</sup>, Maria N. Nikolaeva<sup>1</sup>, Elena Yu. Afonina<sup>1</sup>, Valentina A. Seraya<sup>1</sup>, Yulya O. Kostina<sup>1</sup>, Elena V. Borisova<sup>1</sup>, Elena S. Zholobova<sup>1</sup>, Natalia V. Aleksakova<sup>1</sup>, Marina Yu. Kuzina<sup>1</sup>, Yana G. Ambartsumova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

<sup>3</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

## Abstract

**Introduction.** A range of diseases that require differential diagnostic search in persistent joint syndrome in children include juvenile idiopathic arthritis (JIA) and joint lesions in inflammatory bowel diseases (IBD).

**Aim.** To analyze and compare the nature of joint syndrome in children with JIA and Crohn's disease (CD) with joint lesions.

**Materials and methods.** The joint syndrome was analyzed in a group that included 23 children with JIA and 24 children with Crohn's disease with joint lesions. Statistical data were processed using parametric tests and exact formulas for percentage-based relationships.

**Results.** JIA typically affected the knee, ankle, hip, and wrist joints (21 (91.3%), 14 (60.9%), 15 (65.2%), and 5 (21.7%) children, respectively). Enthesopathies were detected in 4 (17.4%) children. CD caused spondyloarthritis in 5 children (10.8%) and peripheral joint lesions in 15 patients (58.3%). Knees, hips, and small joints of the hands and feet were affected most frequently (14 (58.3%), 13 (54.2%), 9 (37.5%), and 4 (16.7%) children, respectively). Enthesopathies were detected in 10 children (41.7%). An analysis of the comparative frequency of joint lesions in JIA and CD showed that the knee, ankle, and wrist joints were significantly more often involved in JIA, while enthesitis were significantly more often detected in CD ( $p < 0.05$ ). 5 patients (10.8%) had CD-associated spondyloarthritis. Antinuclear antibodies were identified significantly more often in patients with JIA ( $p < 0.05$ ). The article is also illustrated with two clinical case reports.

**Conclusions.** The data presented demonstrate differences in the nature of joint syndrome in children with JIA and CD. A detailed history taking, physical examination, and assessment of the nature of the joint syndrome make it possible to establish a correct diagnosis and select a rational approach to the management of patients.

**Keywords:** extraintestinal manifestations, Crohn's disease, seronegative spondyloarthropathies, children, juvenile idiopathic arthritis

**For citation:** Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Korsunskaya IM, Geppe NA, Nikolaeva MN, Afonina EYu, Seraya VA, Kostina YuO, Borisova EV, Zholobova ES, Aleksakova NV, Kuzina MYu, Ambartsumova YaG. Towards the differential diagnosis of joint syndrome: Juvenile idiopathic arthritis and joint lesions in inflammatory bowel disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):182–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-393>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Суставной синдром – это неспецифический симптомокомплекс, характеризующийся поражением суставно-связочного аппарата при различных заболеваниях и синдромах. Кроме того, к суставному синдрому можно отнести также артралгии (боли в суставах) без физических или инструментальных признаков их поражения. Суставной синдром прежде всего характерен для ревматических заболеваний, но может встречаться и при заболеваниях, относящихся к гастроэнтерологическому, ортопедическому, неврологическому, онкологическому, гематологическому и другим профилям [1, 2]. Поэтому жалобы на боль или изменения в суставах требуют тщательного дифференциально-диагностического поиска для установления правильного диагноза [3].

Среди ревматических заболеваний детского возраста стойкий суставной синдром характерен прежде всего для ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) (синоним – юношеский артрит, ЮА). ЮИА представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов неустраненной причины с дебютом до 16-летнего возраста. Немаловажным является, что диагноз ЮИА устанавливается при исключении других заболеваний, что предполагает иногда сложный диагностический поиск [4]. ЮИА является наиболее частым и инвалидизирующим среди ревматических заболеваний. Распространенность ЮИА составляет 3,8–400 случаев на 100 тыс. детского населения в разных странах [4–6]. В соответствии с классификацией Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), ЮИА без системных

проявлений делится на олигоартрит (может быть персистирующим и прогрессирующим), полиартрит (серонегативный (значительно чаще) и серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ)), и артрит, ассоциированный с энтезитом. Последний вариант в случае прогрессирования и появления сакроилеита по данным МРТ будет называться ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС), во взрослом возрасте известном как болезнь Бехтерева [7, 8]. Олигоартикулярный вариант характеризуется вовлечением 1–4 суставов, полиартикулярный – 5 и более суставов. Суставной синдром стойкий, сохраняется более 6 нед. от дебюта; с течением болезни без лечения происходит эрозирование суставных поверхностей, деформация и разрушение пораженных суставов с развитием контрактур. При этом наличие воспалительной лабораторной активности (повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ)) для верификации ЮИА не обязательно. В патологический процесс могут вовлечься любые суставы, в т. ч. челюстно-височные, суставы шейного отдела позвоночника, мелкие суставы кистей. В отличие от взрослых, у детей чаще в дебюте заболевания поражаются крупные суставы (коленные, голеностопные). Пораженный сустав припухает, в нем развивается ограничение движений и болевой синдром. Наличие энтезитов и энтезопатий не характерно для олиго- и полиартикулярных вариантов ЮИА, но очень характерно для энтезитного варианта этого заболевания. Суставной синдром при энтезитном варианте ЮИА и при ЮАС имеет асимметричный характер с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, также нередко вовлекаются грудино-ключичные сочленения [4, 9]. Среди заболеваний, с которыми



приходится проводить дифференциальную диагностику, есть воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [10]. К ВЗК относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), имеющие как общие, так и различные клинические черты. В последние годы отмечается нарастание заболеваемости ВЗК в детском возрасте, «омоложение» болезней. Заболеваемость БК и ЯК варьирует от 1,5 до 11,4 и от 1 до 4 случаев на 100 тыс. детского населения соответственно, по данным регистров разных стран [11, 12]. БК представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений. ЯК – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [13, 14]. Оба заболевания, как и ЮИА, имеют аутоиммунную природу и сложный, не до конца изученный патогенез. Симптомы со стороны кишечника при этих заболеваниях несколько различаются, но являются ведущими. При этом внекишечные проявления (ВКП) ВЗК практически одинаковы для БК и ЯК [15]. Одним из самых частых ВКП ВЗК является суставной синдром, частота которого в разгаре заболеваний достигает практически до 40% у педиатрических пациентов и до 50% – у взрослых пациентов, чаще при БК [16, 17]. К определяемым физикальными и инструментальными методами поражениям суставного аппарата относятся периферическая артропатия 1-го типа (олигомоноартрит, связан с активностью основного заболевания), а также периферическая артропатия 2-го типа (полиартрит) и анкилозирующий спондилит (сacroилеит, спондилоартрит). Последние два варианта считаются не связанными с активностью основного заболевания, т. е., например, при ремиссии БК или ЯК может сохраняться активное течение спондилоартрита [13, 14]. По данным собственных предыдущих исследований, спондилоартрит чаще выявляется при БК, чаще у мальчиков, но в целом превалирует поражение периферических суставов (у 83% из 77 детей с ВЗК и суставным синдромом) [18]. В случае типичного начала ВЗК с кишечного синдрома и последующего вовлечения суставов необходимости в их дифференциальной диагностике не возникает, суставной синдром расценивается как ВКП ВЗК. Однако у немалой части больных заболевание дебютирует именно с суставного синдрома, а кишечная симптоматика появляется в сроки от 1 мес. до нескольких лет после начала суставных проявлений. Причем БК дебютирует с поражения суставов значительно чаще, чем ЯК: по нашим данным, из 30 детей с дебютом в виде суставного синдрома у 21 (70%) ребенка сначала диагностировали ревматическое заболевание суставов, затем в течение наблюдения выявлялась БК [16].

На первый взгляд суставной синдром при ЮИА и ВЗК кажется похожим. При обоих заболеваниях может присутствовать периферический суставной синдром и возникать сacroилеит (при ЮИА – в случае прогрессирования

энтезитного варианта). Здесь следует отметить, что в ревматологии существует понятие серонегативных спондилоартропатий. Это группа клинически пересекающихся, хронических воспалительных ревматических заболеваний. В группу серонегативных спондилоартропатий входят реактивный артрит, псориатический артрит, а также артриты/спондилоартриты, ассоциированные с ВЗК. Данная группа состоит из гетерогенных заболеваний, но все они обладают общими чертами: серонегативностью по РФ, патологическими изменениями в крестцово-подвздошном отделе и/или других суставах позвоночника, поражением периферических суставов воспалительного характера в виде асимметричного артрита преимущественно нижних конечностей, наличием энтезопатий, ассоциацией с антигеном гистосовместимости HLA-B27, семейной агрегацией таких заболеваний, а также частым наличием внесуставных явлений (поражение глаз, клапанов аорты, кожи, кишечника и др.) [17, 19, 20]. Логично предположить, что прежде всего придется дифференцировать энтезитный вариант ЮИА, ЮАС и суставной синдром, ассоциированный с ВЗК. Также логичным представляется то, что дети с энтезитным вариантом ЮИА и дети с ЮАС находятся в более сильной зоне риска по развитию ВЗК. Учитывая данное положение, следует уделять пристальное внимание сбору анамнеза (в т. ч. семейного), осмотру пациента, его жалобам в отношении кишечного синдрома. Нарушение стула, боли в животе, отсутствие должной эффективности антиревматической терапии, замедление роста или набора массы, персистирующая лабораторная активность могут свидетельствовать о патологическом процессе в кишечнике ребенка и могут служить основанием для взятия анализа на фекальный кальпротектин (ФК) и проведения колоноскопии с последующим микроскопическим исследованием биоптатов для верификации возможного ВЗК [16].

**Цель исследования** – проанализировать и сравнить характер суставного синдрома у детей с ЮИА и БК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ характера суставного синдрома в двух группах пациентов: в группе детей с ЮИА (1-я группа, 23 пациента) и в группе детей с БК и ВКП в виде поражения суставов (2-я группа, 24 пациента). Подсчитывалось, какие суставы вовлечены в патологический процесс в данных группах, триггерные факторы дебюта заболеваний, признаки воспалительной активности (СОЭ, уровень СРБ), иммунологической активности (антинуклеарный фактор (АНФ)). Истории болезни пациентов были выбраны случайно среди детей, наблюдавшихся в детском ревматологическом отделении №1 и гастроэнтерологическом отделении Клиники детских болезней СЦМид Сеченовского Университета в 2024–2025 гг. Диагноз ЮИА был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России по ЮА [4]. Диагноз БК устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями по БК для пациентов детского возраста [13].

### Статистика

Количественные показатели представлены как  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) с 95% доверительными интервалами. Качественные переменные описаны при помощи абсолютных и относительных (%) частот. Для расчета доверительных интервалов средних значений применялось  $t$ -распределение Стьюдента. Для сравнения частоты поражения суставов при ЮИА и БК и оценки статистической значимости различий использовался критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) (для частот  $\geq 5$ ) и точный тест Фишера (для частот  $< 5$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа детей с ЮИА (1-я группа) состояла из 23 человек: 6 мальчиков (26,1%) и 17 девочек (73,9%). Средний возраст пациентов этой группы составлял  $11,57 \pm 1,876$  (95% доверительный интервал: [9,7; 13,5]) года. Возраст дебюта заболевания у данных детей в среднем был  $5,39 \pm 1,63$  (95% доверительный интервал: [3,8; 7,0]) года. Триггерный фактор дебюта заболевания в 9 (39,1%) случаях не установлен, у 8 (34,8%) и 4 (17,4%) детей триггером послужили острая респираторная инфекция и вакцинация соответственно. Травма в качестве триггерного фактора заболевания выявлена у 2 (8,7%) детей.

Анализ вариантов ЮИА у пациентов данной группы представлен в *табл. 1*.

Мы проанализировали суставной синдром в данной группе пациентов. Суставной синдром представлял собой пролиферативные или экссудативно-пролиферативные изменения различных суставов, с нарушением функциональной подвижности суставов или без. У подавляющего большинства детей (21 ребенок (91,3%)) в патологический процесс были вовлечены коленные суставы. Также часто выявлялось поражение голеностопных (у 14 (60,9%) и тазобедренных суставов (у 15 (65,2%)). Несколько реже поражались мелкие суставы кистей и лучезапястные суставы (в 9 (39,1%) и 5 (21,7%) случаев). Изменения со стороны мелких суставов стоп и локтевых суставов отмечались у 4 (17,4%) и 2 (8,7%) детей соответственно. У 4 (17,4%) детей присутствовал энтезопатический синдром.

На момент исследования гуморальная активность заболевания (повышение СОЭ, СРБ) отмечалась только у 5 (21,7%) больных. При этом у большинства пациентов выявился положительный АНФ – у 16 из 23 (69,6%). Ревматоидный увеит был верифицирован у 5 (21,7%) детей.

Все дети получали антиревматическую терапию. На базисной терапии метотрексатом находились 18 (78,3%) человек. Сульфасалазин получали 3 (13%) детей, из них 1 – в сочетании с метотрексатом. 20 (86,9%) детей получали лечение генно-инженерными биологическими препаратами, из них 9 (39,1%) – адалимумабом, 5 (21,7%) – этанерцептом, 2 (8,7%) – секукинумабом, 2 (8,7%) – тофацитинибом, по 1 ребенку (по 4,3%) лечились тоцилизумабом и голимумабом.

В группе детей с БК (2-я группа) из 24 человек преобладали мальчики – 16 (66,7%), девочек было 8 (33,3%). Средний возраст пациентов составлял  $11,67 \pm 1,45$

(95% доверительный интервал [10,22; 13,12]) года. Средний возраст дебюта был  $8,46 \pm 1,33$  (95% доверительный интервал [7,13; 9,79]) года. Триггерный фактор дебюта патологического процесса известен у 17 (70,8%) детей, у 7 не установлен. В 12 (50%) случаях триггером явилась кишечная инфекция, в 5 (21%) – острое респираторное заболевание.

Анализ вариантов заболевания показал, что у 4 (16,7%) детей наблюдался изолированный колит (L2 согласно международной классификации БК, принятой в 2010 г. в Париже), у 8 (33%) детей выявлялся терминальный илеит (L1), илеоколит (L3) был у 10 (42%) пациентов. Сочетание илеоколита с поражением верхних отделов (L3 + L4) наблюдалось у 2 (8,3%) пациентов (*табл. 2*). Также у подавляющего большинства (23 (96%)) детей была воспалительная форма БК, только у 1 (4%) – стриктурирующая.

Доминировала средняя степень тяжести патологического процесса – у 16 (66,7%) детей, легкое течение отмечалось у 7 пациентов (29,2%), тяжелая форма – у 1 (4,1%) ребенка. Подавляющее большинство пациентов (19 (79,2%)) имели минимальную эндоскопическую активность. Эндоскопическая активность средней степени наблюдалась у 5 (20,8%) детей. Гуморальная активность в виде повышения СОЭ и СРБ отмечалась у 4 (16,6%) детей данной группы. У 6 (25%) пациентов выявился положительный АНФ, у 3 (12,5%) – увеит. Также у 3 (12,5%) детей заболевание сочеталось с кожным псориазом.

Все 24 пациента имели суставной синдром, ассоциированный с основным патологическим процессом (ВЗК). При анализе характера суставного синдрома было выявлено, что у 5 (10,8%) детей БК была ассоциирована со спондилоартритом (сacroилеит, верифицированный по данным МРТ), у 15 (58,3%) пациентов – с поражением периферических суставов. При этом анализ частоты

● **Таблица 1.** Распределение вариантов ювенильного идиопатического артрита среди пациентов 1-й группы

● **Table 1.** Distribution of variants of juvenile idiopathic arthritis among patients in group 1

Диагноз	Количество	%
Полиартрит	16	69,57
Олигоартрит	5	21,74
Энтезитный	2	8,70
<b>Всего</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

● **Таблица 2.** Распределение вариантов болезни Крона у пациентов 2-й группы

● **Table 2.** Distribution of variants of Crohn's disease localization among patients in group 2

Локализация	Абсолютное число	%
Изолированный колит	4	16,7
Терминальный илеит	8	33,3
Илеоколит	10	41,7
Сочетанная форма	2	8,3
<b>Всего</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

вовлечения суставов показал, что плечевые суставы поражаются у 2 (8,3%) пациентов, локтевые – у 3 (12,5%), голеностопные – у 2 (8,3%), коленные – у 14 (58,3%), тазобедренные – у 13 (54,2%) детей. Также у 9 (37,5%) пациентов выявлено поражение мелких суставов кистей (по 1–2 межфаланговых сустава), у 4 (16,7%) – мелких суставов стопы. У 1 (4,2%) ребенка был вовлечен челюстно-височный сустав. Энтезопатический синдром присутствовал у 10 (41,7%) детей с БК и поражением суставов.

Все дети этой группы также находились на терапии: 22 пациента (91,7%) получали месалазин, 13 (54,1%) – генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) адалимумабом, 8 (33,3%) – азатиоприн, 7 (29,1%) – метотрексат, 2 (8,3%) – сульфасалазин, 1 (4,2%) ребенок – будесонид.

При анализе сравнительной частоты вовлечения суставов при ЮИА и БК становится заметна разница в характере суставного синдрома при этих двух заболеваниях (табл. 3).

В отличие от суставного синдрома при БК, при ЮИА достоверно чаще вовлекаются коленные, голеностопные и лучезапястные суставы (как правило, при распространяющемся варианте олигоартрита и при полиартрите с течением болезни поражение принимает симметричный характер). В свою очередь, энтезиты достоверно чаще определяются при БК. Такие суставы, как тазобедренные, мелкие суставы кистей и стоп, локтевые, плечевые, челюстно-височные, и при ЮИА, и при БК вовлекаются примерно одинаково. Также обращает на себя внимание гораздо большая частота выявления АНФ у пациентов с ЮИА (у 16 из 23 (69,6%)) по сравнению с пациентами с БК (у 6 из 24 (25%)) ( $p < 0,05$ ). Выявление АНФ коррелирует и с частотой развития увеита, который диагностирован

● **Таблица 3.** Частота вовлечения суставов в патологический процесс при ювенильном идиопатическом артрите и болезни Крона

● **Table 3.** Frequency of joint involvement in the pathological process in juvenile idiopathic arthritis and Crohn's disease

Сустав	ЮИА (n = 23)	БК (n = 24)	p-value
Коленные	21 (91,3%)*	14 (58,3%)	<b>0,008</b>
Голеностопные	14 (60,9%)*	2 (8,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Тазобедренные	15 (65,2%)	13 (54,2%)	0,43
Лучезапястные	5 (21,7%)*	0 (0%)	<b>0,02</b>
Мелкие кистей	9 (39,1%)	9 (37,5%)	0,90
Мелкие стоп	4 (17,4%)	4 (16,7%)	1,00
Локтевые	2 (8,7%)	3 (12,5%)	0,66
Плечевые	0 (0%)	2 (8,3%)	0,49
Челюстно-височный	0 (0%)	1 (4,2%)	1,00
Грудино-ключичный	0 (0%)	1 (4,2%)	1,00
Энтезиты	4 (17,4%)	10 (41,7%)*	<b>0,049</b>
Боль в спине	0 (0%)	2 (8,3%)	0,49

Примечание. ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; БК – болезнь Крона; \* –  $p < 0,05$ .

у 5 (21,7%) детей с ЮИА и у 3 (12,5%) детей с БК. Среди определяемых триггерных факторов дебюта заболеваний острое респираторное заболевание отмечалось у 34,8% пациентов с ЮИА и у 21% пациентов с БК, однако при БК в 50% случаев триггером выступала кишечная инфекция, чего не наблюдалось у пациентов с ЮИА. Кроме того, заслуживает внимания гендерное распределение пациентов в исследуемых группах: ЮИА страдали преимущественно девочки – 17 (73,9%) из 23 пациентов, в то время как в группе с БК преобладали мальчики – 16 (66,7%) из 24 детей. Также отмечено сочетание БК с псориазом у 3 (12,5%) детей, ассоциация с которым соответствует критериям серонегативных спондилоартропатий.

Для демонстрации клинико-диагностического поиска основного диагноза у детей с хроническим поражением суставов приведем два клинических примера.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Девочка Р., 17 лет. От 1-й беременности, протекавшей на фоне маточно-плацентарной недостаточности; срочные роды; маловесная к сроку гестации. Развивалась по возрасту, из перенесенных заболеваний – респираторные инфекции и ветряная оспа в 4 года. Привита по возрасту в соответствии с Национальным календарем вакцинации до начала заболевания. Семейный анамнез по аутоиммунной патологии не отягощен. *Анамнез заболевания:* больна с ноября 2011 г. (с 4 лет), когда через месяц после перенесенной ветряной оспы появились боли и отечность в правом коленном суставе, через 2 нед. – боли, отечность и ограничение подвижности в левом голеностопном и правом локтевом суставах. При обследовании выявлено повышение СОЭ, лейкоцитоз, ультразвуковые (УЗ) признаки активного артрита коленных и голеностопных суставов. Верифицирован диагноз ЮИА, олигоартрикулярный вариант. В качестве базисной терапии получала сульфасалазин с положительной динамикой в виде уменьшения гуморальной активности и уменьшения экссудации в суставах. В дальнейшем заболевание протекало с обострениями до 3–4 раз в год в виде активного двустороннего гонита, повышением СОЭ. АНФ не выявлялся. В 2020 г. переведена на базисную терапию метотрексатом. В 2022 г. впервые выявлен положительный АНФ, исключен увеит. В сентябре 2024 г. госпитализирована в детское ревматологическое отделение №1 Клиники детских болезней СЦМД с жалобами на утреннюю скованность, боли в коленных суставах, ограничение их подвижности, периодическую болезненность в правом височно-нижнечелюстном суставе. По данным осмотра: развитие соответствует возрасту, кожные покровы чистые, лимфаденопатии нет. При обследовании внутренних органов физикальных изменений не выявлено. Суставной синдром представлен экссудативно-пролиферативными изменениями коленных суставов, ограничением сгибания в них, больше справа, болезненностью движений в правом височно-нижнечелюстном суставе. Движения в остальных группах суставов – в полном объеме, безболезненные. Ригидности позвоночника, энтезопатий нет. При обследовании гуморальной активности

не выявлено. АНФ – 1:1280. УЗ- и МРТ-признаки пролиферативного артрита коленных суставов (утолщение синовиальной оболочки суставов, сужение суставной щели правого коленного сустава) (рис. 1), УЗ-признаки синовита тазобедренных суставов (рис. 2). Верифицирован диагноз ЮИА, олигоартикулярный вариант, активность степени II, рентгенологическая стадия II, функциональный класс 2. Учитывая прогрессирование процесса, иммунологическую активность, на фоне базисной терапии метотрексатом инициирована ГИБТ тофацитинибом.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка С., 12 лет. От 2-й, физиологически протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. Привита по возрасту в соответствии с Национальным календарем вакцинации. Редко болела респираторными инфекциями. В семейном анамнезе: у бабушки ревматоидный артрит. *Анамнез заболевания:* больна с июля 2023 г. (с 11 лет), когда после эпизодов сильной физической нагрузки появились боли в области таза, изменилась походка (по типу «утиной»), затем присоединились боли в коленных и голеностопных суставах, отмечался эпизод разжиженного стула на фоне фебрильной лихорадки. При стационарном обследовании в августе 2023 г. выявлено повышение СОЭ до 54 мм/ч при нормальном СРБ, тромбоцитоз – до 543 тыс., УЗИ показало признаки артритов правого коленного и левого голеностопного суставов. HLA-B27 отрицательный. Учитывая наличие ригидности позвоночника и энтезопатии, проведено МРТ крестцово-подвздошных сочленений, выявлен двусторонний сакроилеит. Диагноз: ювенильный сакроилеит. В терапии – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с положительной динамикой. В октябре 2023 г. отмечен повторный эпизод разжиженного стула, ФК – 65 мкг/г (норма до 50 мкг/г). В терапии – сульфасалазин 1 000 мг/сут. В феврале 2024 г. обследована повторно, сохранялись МРТ-признаки сакроилеита, исключен увеит, ФК – 506 мкг/г, АНФ – 1:160. В дальнейшем исключены артритогенные инфекции кишечной группы. Дважды определялся повышенный ФК. К моменту поступления в детское ревматологическое отделение №1 Клиники детских болезней СЦМиД в августе 2024 г. отмечала периодические боли в голеностопных суставах, стул был оформленным, без примесей. По данным осмотра: развита по возрасту, кожные покровы чистые, лимфаденопатии нет. При обследовании внутренних органов физикальных изменений не выявлено. Суставной синдром представлен преимущественно пролиферативными изменениями коленных суставов с минимальным экссудативным компонентом, больше справа, асимметрией и болезненностью при разведении в тазобедренных суставах за счет ограничения в правом, область над голеностопными суставами пастозна, контуры ахилловых сухожилий сглажены. Энтезопатии в области ахилловых сухожилий, ригидность грудного отдела позвоночника (симптом Отто +2,5 см). При лабораторном обследовании гуморальной активности не выявлено, анемия

● **Рисунок 1.** Ультразвуковая картина коленного сустава с выраженным синовитом и утолщением синовиальной оболочки

● **Figure 1.** Ultrasound image of the knee joint with marked synovitis and thickening of the synovial membrane



● **Рисунок 2.** Ультразвуковая картина синовита тазобедренного сустава

● **Figure 2.** Ultrasound image of synovitis of the hip joint



степени I (Hb – 107 г/л), АНФ – 1:160. По данным УЗИ коленных суставов – признаки умеренного синовита, больше справа (рис. 3). По данным КТ крестцово-подвздошных сочленений – признаки двустороннего сакроилеита стадии II–III (рис. 4). Учитывая характер суставного синдрома, наличие патологической кишечной симптоматики в анамнезе, повышение ФК, выполнены ЭГДС и колоноскопия с лестничной биопсией. При колоноскопии: терминальный афтозно-язвенный илеит, язвенный баугинит. Распространенный афтозно-язвенный колит с преимущественным поражением правых отделов. SES-CD – 15 (3–3–3–3–3). Эндоскопическая картина может соответствовать БК умеренной степени активности. Boston BPS – 7 (2–3–2). Ребенку верифицирован диагноз БК, воспалительная форма, терминальный илеит, колит, легкой степени тяжести (PCDAI 15). ВКП: юношеский анкилозирующий спондилит, рентгенологическая стадия II–III, активность степени II, функциональный класс 2. Ребенку назначена базисная терапия месалазином и метотрексатом. Учитывая наличие активных воспалительных изменений в кишечнике, признаки активного сакроилеита, рекомендована инициация ГИБТ адалимумабом.

Первый клинический пример иллюстрирует типичное течение ЮИА с отсутствием энтезитов, персистированием суставного синдрома, симметричностью вовлечения суставов, отсутствием кишечного синдрома. Второй пример



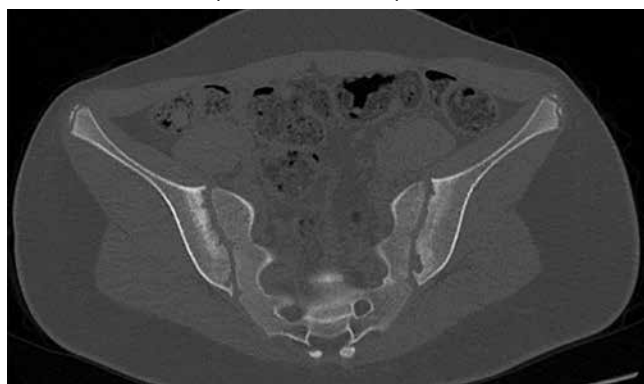
● **Рисунок 3.** Ультразвуковая картина умеренного синовита коленного сустава

● **Figure 3.** Ultrasound picture of moderate synovitis of the knee joint



● **Рисунок 4.** Компьютерная томография, коронарная проекция: широкие зоны субхондрального уплотнения костной структуры подвздошных костей с наличием множественных разнокалиберных эрозий

● **Figure 4.** Computer tomography, coronal projection: wide areas of subchondral thickening of the bony structure of the iliac bones with the presence of multiple multifocal erosions



иллюстрирует течение БК с дебютом в виде асимметричного суставного синдрома, с наличием энтезопатий, ригидности позвоночника и выявлением сакроилеита по данным МРТ. Однако наличие эпизодов кишечного синдрома и повышение уровня ФК послужили поводом для проведения колоноскопии, что позволило верифицировать диагноз ВЗК.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, мы можем составить приблизительный «портрет» пациента с хроническим воспалительным процессом в суставах, находящегося в группе повышенного риска развития ВЗК. Чаще всего это мальчик старше 6 лет, имеющий симптомы кишечной инфекции в анамнезе, при физикальном обследовании которого обращают на себя внимание энтезиты, возможные боли в спине, вовлечение тазобедренных суставов, а также мелких суставов стоп и/или кистей, реже – других суставов. Если мы наблюдаем асимметричный характер вовлечения суставов, преимущественное поражение суставов нижних конечностей, наличие в семейном анамнезе

ВЗК, псориаза/псориатического артрита, спондилоартрита, нередко положительный HLA-B27, наш путь к диагнозу становится проще. Наличие псориаза у самого пациента, согласно действующим клиническим рекомендациям по ЮА, является основанием для исключения диагноза ЮИА [4]. Здесь следует отметить, что вопрос классификации ЮА остается дискуссионным [21, 22], т. к. в настоящее время общепринятой является классификация ЮА ILAR (2001 г.), согласно которой ювенильный псориатический артрит (юПсА) является вариантом ЮА. Но в 2019 г. Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO) был представлен новый «предварительный вариант» классификации ЮА, в который юПсА не включен [23].

По существу, мы и составили описание пациента с серонегативной спондилоартропатией [24]. При этом стоит подчеркнуть, что серонегативность по РФ характерна как для больных с суставными ВКП ВЗК, так и для пациентов с ЮИА, поэтому РФ не может служить дифференциальным маркером. При первичном обследовании и при динамическом наблюдении таких пациентов следует обращать пристальное внимание на наличие/появление «кишечной» симптоматики. Безусловно, вероятность развития ВЗК существует и у девочки с положительным АНФ и олиго- или полиартикулярным суставным синдромом, особенно при наличии энтезопатического синдрома, однако такая вероятность невелика. Вместе с тем, по данным исследований, среди взрослых пациентов со спондилоартритами субклиническое воспаление кишечника встречается часто, а сам ревматический процесс с течением времени может модифицироваться [25–27]. Также подтверждением параллельного воспаления в кишечнике и суставах у пациентов с энтезит-ассоциированным ЮИА и сакроилеитами служит корреляция повышенного уровня ФК с активностью суставного процесса [28, 29].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные нами данные иллюстрируют различия в характере суставного синдрома у детей с ЮИА и БК. Для детей с ЮИА при распространении патологического процесса характерны симметричное поражение преимущественно крупных суставов, стойкий суставной синдром с эрозированием и деструкцией суставов, частое наличие положительного АНФ и увеита, меньшая частота энтезопатий. Течение суставного синдрома при ВЗК характеризуется асимметричным вовлечением суставов, наличием энтезопатий, а также нередко сопровождается болями в спине и наличием сакроилеита. Внимательный сбор анамнеза и тщательный анализ клинической картины у пациентов с артритом облегчают дифференциально-диагностический поиск, способствуют своевременной и точной постановке диагноза, а также выбору рациональной тактики ведения больных.



Поступила / Received 31.07.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2025  
Принята в печать / Accepted 09.09.2025

## Список литературы / References

- Арлеевская МИ, Сердюк ИЛ, Абдрахманова АИ, Асадуллина ИИ, Елагина ДИ. *Боли в суставах: дифференциальная диагностика*. Казань: Казан. ун-т; 2023. 61 с. Режим доступа: [https://kpfu.ru/staff\\_files/F1316182992/Metod\\_posobie.\\_BOLI\\_V\\_SUSTAVAKh\\_DIFFERENCIALNAYa\\_DIAGNOSTIKA.pdf](https://kpfu.ru/staff_files/F1316182992/Metod_posobie._BOLI_V_SUSTAVAKh_DIFFERENCIALNAYa_DIAGNOSTIKA.pdf).
- Ахунова РР, Ахунова ГР. Суставной синдром в клинической практике. *РМЖ*. 2022;(6):42–45. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sustavnoy\\_sindrom\\_v\\_klinicheskoy\\_praktike/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sustavnoy_sindrom_v_klinicheskoy_praktike/). Akhunova RR, Akhunova GR. Articular syndrome in clinical practice. *RMJ*. 2022;(6):42–45. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sustavnoy\\_sindrom\\_v\\_klinicheskoy\\_praktike/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sustavnoy_sindrom_v_klinicheskoy_praktike/).
- Зотова ЛА. Современные клинические стратегии дифференциальной диагностики суставного синдрома в ревматологической практике. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;(4). <https://doi.org/10.23670/IJ.2023.130.21>. Zotova LA. Modern clinical strategies for differential diagnosis of articular syndrome in rheumatology practice. *International Research Journal*. 2023;(4). (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IJ.2023.130.21>.
- Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Шилькрот ИЮ, Костик ММ, Никишина ИП, Ушакова СА и др. *Юношеский артрит: клинические рекомендации*. М.; 2025. 308 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477_2).
- Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):206–222. <https://doi.org/10.1016/j.bjberh.2018.10.004>.
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.
- Smith JA, Burgos-Vargas R. Outcomes in Juvenile-Onset Spondyloarthritis. *Front Med*. 2021;8:680916. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680916>.
- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):78–94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1266>. Alekseeva Yel. Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Picture, Diagnosis, Treatment. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):78–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1266>.
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 768 p.
- Кузин АВ, Румянцев ВГ. Артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(2):32–35. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015025>. Kuzin AV, Rumiantsev VG. Arthritis associated with the inflammatory intestinal diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;3(2):32–35. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015025>.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–439. <https://doi.org/10.1002/ibd.21349>.
- van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Brons J, Escher JC, Fagerberg UL et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):jja161. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jja161>.
- Баранов АА, Баранова-Намазова ЛС, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Аверкина НА, Аксельров МА и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации*. М.; 2024. 133 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_2).
- Баранов АА, Баранова-Намазова ЛС, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Аверкина НА, Аксельров МА и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации*. М.; 2024. 104 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3).
- Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуцких ЕЮ и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Алманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>. Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYU, Valuytskikh EYu et al. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
- Полянская АВ, Чебышева СН, Яблокова ЕА, Корсунская ИМ, Геппе НА, Борисова ЕВ и др. Трудности диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей: собственные данные и клиническое наблюдение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2025;(1):101–106. <https://doi.org/10.26442/26586630.2025.1.203124>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Yablokova EA, Korsunskaya IM, Geppe NA, Borisova EV et al. Challenges in the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children: Author's data and a clinical case. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2025;(1):101–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2025.1.203124>.
- Яблокова ЕА, Хавкин АИ, Полянская АВ, Чебышева СН, Лохматов ММ, Ерохина МИ, Чибрина ЕВ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей: фокус на опорно-двигательный аппарат. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(4):62–72. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-62-72>. Yablokova EA, Khavkin AI, Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Lokhmatov MM, Erokhina MI, Chibrina EV. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children: focus on the musculoskeletal system. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(4):62–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-62-72>.
- Полянская АВ, Чебышева СН, Яблокова ЕА, Корсунская ИМ, Геппе НА, Борисова ЕВ и др. Поражение суставов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника – опыт одного центра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2025;70(2):87–92. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2-87-92>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Yablokova EA, Korsunskaya IM, Geppe NA, Borisova EV et al. Joint damage in children with inflammatory bowel diseases – experience of one center. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2025;70(2):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2-87-92>.
- Эрдес ШФ. Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA? *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):698–700. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ypxrgc>. Erdes SHF. A new concept of spondyloarthritis: a compromise between ASAS and GRAPPA? *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):698–700. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ypxrgc>.
- Лукина ГВ, Князев ОВ, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Александрова ЕН, Бакулин ИГ и др. Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив*. 2025;97(2):198–213. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203117>. Lukina GV, Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, Aleksandrova EN, Bakulin IG et al. Russian Cross-disciplinary Consensus on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(2):198–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.02.203117>.
- Lamot L, Ravelli A. Classification criteria for chronic arthritis in children: a work in progress. *ARP Rheumatol*. 2022;1(2):107–108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810367/>.
- Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. pp. 188–204.e6. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24145-8.00015-6>.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–197. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl. 2):ii1–ii44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>.
- Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):45–52. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.45>.
- Лукина ГВ, Кулакова ПИ, Новиков АА, Александрова ЕА, Савенкова НА, Волнухин ЕВ, Ковшик АН. Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования). *Медицинский алфавит*. 2019;2(37):12–15. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15). Lukina GV, Kulakova PI, Novikov AA, Savenkova NA, Alexandrova EA, Volnukhin EV, Kovshik AN. Frequency of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis. *Medical Alphabet*. 2019;2(37):12–15. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15).
- Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Современная ревматология*. 2016;10(2):78–82. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-78-82>. Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(2):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-78-82>.
- Akobeng AK. Clinical usefulness of the faecal calprotectin test in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2018;107(11):2019–2023. <https://doi.org/10.1111/apa.14374>.
- Lamot L, Miller M, Vukojević R, Vidović M, Lamot M, Trutin I et al. The Increased Levels of Faecal Calprotectin in Children With Active Enthesitis Related Arthritis and MRI Signs of Sacroiliitis: The Results of a Single Center Cross-Sectional Exploratory Study in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Front Med*. 2021;8:650619. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.650619>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – А.В. Полянская, И.М. Корсунская

Концепция и дизайн исследования – А.В. Полянская

Написание текста – А.В. Полянская, Я.Г. Амбарцумова

Сбор и обработка материала – А.В. Полянская, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афонина, В.А. Серая, Ю.О. Костина, Е.В. Борисова, Н.В. Алексакова, М.Ю. Кузина

Обзор литературы – С.Н. Чебышева, Я.Г. Амбарцумова

Анализ материала – А.В. Полянская, И.М. Корсунская

Статистическая обработка – А.В. Полянская

Редактирование – И.М. Корсунская, С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, Е.С. Жолобова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Корсунская, Н.А. Геппе, М.Н. Николаева, В.А. Серая, Е.В. Борисова

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Angelina V. Polyanskaya, Irina M. Korsunskaya

Study concept and design – Angelina V. Polyanskaya

Text development – Angelina V. Polyanskaya, Yana G. Ambartsumova

Collection and processing of material – Angelina V. Polyanskaya, Maria N. Nikolaeva, Elena Yu. Afonina, Valentina A. Seraya, Yulya O. Kostina, Elena V. Borisova, Natalia V. Aleksakova, Marina Yu. Kuzina

Literature review – Svetlana N. Chebysheva, Yana G. Ambartsumova

Material analysis – Angelina V. Polyanskaya, Irina M. Korsunskaya

Statistical processing – Angelina V. Polyanskaya

Editing – Irina M. Korsunskaya, Svetlana N. Chebysheva, Natalia A. Geppe, Elena S. Zholobova

Approval of the final version of the article – Irina M. Korsunskaya, Natalia A. Geppe, Maria N. Nikolaeva, Valentina A. Seraya, Elena V. Borisova

**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:**

**Полянская Ангелина Валерьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>; [meleshkina.angel@mail.ru](mailto:meleshkina.angel@mail.ru)

**Чебышева Светлана Николаевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Корсунская Ирина Марковна**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Николаева Мария Николаевна**, заведующая детским ревматологическим отделением №1 Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6696-1950>; [marnic@inbox.ru](mailto:marnic@inbox.ru)

**Афонина Елена Юрьевна**, врач-ревматолог детского ревматологического отделения №1 Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9643-5567>; [lenaf23@mail.ru](mailto:lenaf23@mail.ru)

**Серая Валентина Анатольевна**, врач-ревматолог детского ревматологического отделения №1 Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9186-0126>; [valentina-babydoc@mail.ru](mailto:valentina-babydoc@mail.ru)

**Костина Юлия Олеговна**, врач-ревматолог детского ревматологического отделения №1 Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6389-5177>; [julialonkos@mail.ru](mailto:julialonkos@mail.ru)

**Борисова Елена Васильевна**, заведующая гастроэнтерологическим отделением Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4893-6185>; [bor-len@yandex.ru](mailto:bor-len@yandex.ru)

**Жолобова Елена Спартаковна**, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>; [zholobova\\_1959@mail.ru](mailto:zholobova_1959@mail.ru)

**Алексакова Наталья Владимировна**, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0000-8090-1877>; [venja06@mail.ru](mailto:venja06@mail.ru)

**Кузина Марина Юрьевна**, заведующая отделением лучевой диагностики Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-3383-9213>; [kuzina\\_m\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:kuzina_m_yu@staff.sechenov.ru)

**Амбарцумова Яна Григорьевна**, студент 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/0009-0008-0990-941X>; [yanaamb192@gmail.com](mailto:yanaamb192@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Angelina V. Polyanskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>; [meleshkina.angel@mail.ru](mailto:meleshkina.angel@mail.ru)

**Svetlana N. Chebysheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com)

**Irina M. Korsunskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

**Natalia A. Geppe**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Maria N. Nikolaeva**, Head of the Children's Rheumatology Department No. 1, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6696-1950>; [marnic@inbox.ru](mailto:marnic@inbox.ru)

**Elena Yu. Afonina**, Doctor of the Children's Rheumatology Department No. 1, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9643-5567>; [lenaf23@mail.ru](mailto:lenaf23@mail.ru)

**Valentina A. Seraya**, Rheumatologist of the Children's Rheumatology Department No. 1, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9186-0126>; [valentina-babydoc@mail.ru](mailto:valentina-babydoc@mail.ru)

**Yulya O. Kostina**, Doctor of the First Rheumatology Department, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6389-5177>; [julialonkos@mail.ru](mailto:julialonkos@mail.ru)

**Elena V. Borisova**, Head of the Gastroenterology Department, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4893-6185>; [bor-len@yandex.ru](mailto:bor-len@yandex.ru)

**Elena S. Zholobova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>; [zholobova\\_1959@mail.ru](mailto:zholobova_1959@mail.ru)

**Natalia V. Aleksakova**, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8090-1877>; [venja06@mail.ru](mailto:venja06@mail.ru)

**Marina Yu. Kuzina**, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3383-9213>; [kuzina\\_m\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:kuzina_m_yu@staff.sechenov.ru)

**Yana G. Ambartsumova**, Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0990-941X>; [yanaamb192@gmail.com](mailto:yanaamb192@gmail.com)