



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
MAIN TOPIC
GASTROENTEROLOGY



ИЗЖОГА
 ОТРЫЖКА
 БОЛЬ
 ТЯЖЕСТЬ
 ВЗДУТИЕ
 ДИАРЕЯ
 ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ – ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров: Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
 Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507.
 2. Suzuki T. et al., «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci. 2008 Mar;106(3):469–77.
 3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
 4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to it ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.
 Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru

ЛП-001831

**РМЖ.
Медицинское обозрение**

Т.6, № 5, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

А.Ю. Канторова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электротехническая, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 316047

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

29.06.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Молекулярно-генетические маркеры и метаболические расстройства

при неалкогольной жировой болезни печени

А.Б. Кривошеев, В.Н. Максимов, К.Ю. Бойко, Е.Е. Левыкина, Е.С. Михайлова, Н.А. Вараксин, М.А. Кондратова, И.А. Кривошеева, А.И. Аутеншлюс

206

Клиническое исследование применения

УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС)

И.Ю. Пирогова, И.В. Уфимцева

213

Особенности микробиоты у пациентов

с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста

Ю.А. Кулыгина, М.Ф. Осипенко, Т.Ю. Аликина

221

Постковидный синдром у пациентов

с воспалительными заболеваниями кишечника

Л.М. Купкенова, Н.Г. Шамсутдинова, А.Х. Одинцова, Н.А. Черемина, Д.Г. Исхакова, Д.И. Абдулганиева

227

Особенности течения синдрома раздраженного

кишечника при присоединении синдрома

избыточного бактериального роста

Ю.А. Кулыгина, М.Ф. Осипенко

232

ОБЗОРЫ

Возможности терапии эзофагопротектором в ведении

большого ГЭРБ с внепищеводными проявлениями

И.В. Лаптева, М.М. Федорин, К.И. Нестерова, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой

237

Билиарный гастрит: современные подходы

к диагностике и терапии

М.А. Ливзан, О.В. Гаус, С.И. Мозговой, Л.И. Телятникова

244

Моторные нарушения пищеварительного

тракта: терапия прокинетики

В.А. Ахмедов

252

Антибиотик-ассоциированная диарея в практике

клинициста: подходы к профилактике и терапии

М.А. Ливзан, М.М. Федорин

259

Экзокринная недостаточность при заболеваниях

поджелудочной железы и других проблемах органов

пищеварения: диагностика и коррекция

Е.Ю. Плотнокова, К.А. Краснов, О.А. Краснов

266

Современные подходы к диагностике

и лечению минимальной печеночной

энцефалопатии у пациентов с циррозом печени

И.Г. Бакулин, К.Н. Иванова

272

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Патогенетические аспекты коморбидного

течения неалкогольной жировой болезни

печени и желчнокаменной болезни:

обзор и собственные данные

Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, Н.А. Черкащенко

278

Подбор антикоагулянтной терапии

пациентам с циррозом печени

Н.Г. Арыкан, А.Е. Шестопалов, Е.Е. Хворостинина, Л.А. Комарова, А.О. Алексеева, К.С. Асатурян

286

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камильевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Russian
Medical Inquiry**

T.6, № 5, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Anna Yu. Kantorova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 316047

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

Date of issue:

June 29, 2022

Contents

ORIGINAL RESEARCH

Molecular genetic markers and metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease <i>A.B. Krivosheev, V.N. Maksimov, K.Yu. Boyko, E.E. Levykina, E.S. Mikhaylova, N.A. Varaksin, M.A. Kondratova, I.A. Krivosheeva, A.I. Autenshlyus</i>	206
Clinical study of the URSosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study) <i>I.Yu. Pirogova, I.V. Ufimtseva</i>	213
Microbiota pattern in Crohn's disease depending on the presence of small intestinal bacterial overgrowth <i>Yu.A. Kulygina, M.F. Osipenko, T.Yu. Alikina</i>	221
Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases <i>L.M. Kupkenova, N.G. Shamsutdinova, A.Kh. Odintsova, N.A. Cheremina, D.G. Iskhakova, D.I. Abduganieva</i>	227
Course of irritable bowel syndrome associated with small intestinal bacterial overgrowth <i>Yu.A. Kulygina, M.F. Osipenko</i>	232

REVIEW ARTICLES

Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms <i>I.V. Lapteva, M.M. Fedorin, K.I. Nesterova, M.A. Livzan, S.I. Mozgovoy</i>	237
Biliary gastritis: modern methods of diagnosis and therapy <i>M.A. Livzan, O.V. Gaus, S.I. Mozgovoy, L.I. Telyatnikova</i>	244
Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics <i>V.A. Akhmedov</i>	252
Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches <i>M.A. Livzan, M.M. Fedorin</i>	259
Exocrine insufficiency in pancreatic diseases and other digestive disorders: diagnosis and management <i>E.Yu. Plotnikova, K.A. Krasnov, O.A. Krasnov</i>	266
Up-to-date diagnostic and treatment approaches to minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis <i>I.G. Bakulin, K.N. Ivanova</i>	272

CLINICAL PRACTICE

Pathogenic aspects of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a review and the authors' results <i>T.S. Krolevets, M.A. Livzan, M.I. Syrovenko, N.A. Cherkashchenko</i>	278
Selecting anticoagulant therapy in patients with cirrhosis <i>N.G. Arykan, A.E. Shestopalov, E.E. Khvorostinina, L.A. Komarova, A.O. Alekseeva, K.S. Asaturyan</i>	286

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergriks, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verfkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вам очередной тематический номер РМЖ, посвященный актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения.

Сегодня гастроэнтерология — одна из самых динамично развивающихся специальностей, находящаяся на стыке с фундаментальными научными знаниями, другими направлениями медицинской науки, благодаря чему совершенствуются подходы к диагностике и терапии заболеваний пищеварительного тракта.

Проблема коморбидного пациента с каждым годом приобретает все большую актуальность не только в связи с феноменом накопления болезней, старением населения, но и выявлением патогенетических связей между ними, а значит, и возможностью влиять на одно заболевание посредством назначения терапии по поводу другого. Немаловажным является и тот факт, что одно заболевание, например неалкогольная жировая болезнь печени, может рассматриваться одновременно как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта) и как маркер наличия атеросклероза даже при нормальном уровне холестерина в крови. Несмотря на то, что геномные исследования не относятся к числу рутинно выполняемых, их результаты все чаще открывают путь к пониманию патогенеза заболеваний, взаимообусловленности некоторых состояний и разработке персонализированных подходов к лечению.

Говоря о заболеваниях печени, мы всегда помним о последствиях терминальной стадии цирроза печени, обусловленных нарушением синтетической и детоксицирующей функций этого важного органа, с которыми неизбежно приходится сталкиваться в практической деятельности. Возможности полноценной коррекции возникающих состояний ограничены недостатком достоверных методов диагностики субклинических стадий заболевания, например печеночной энцефалопатии, своевременное выявление которой определяет прогноз для пациента, а также недостатком эффективных методик лечения. В то же время внедрение в практику качественно новых методов диагностики, позволяющих отслеживать разнонаправленные изменения в системе гемостаза, развивающиеся у пациентов с циррозом печени, делает возможным осуществлять полноценный контроль их состояния.

Здоровье желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и с точки зрения обеспечения нормального пассажа пищи, и с точки зрения количественного и качественного состава микробиоты, обуславливает нормальное функционирование других органов пищеварительной системы. В настоящее время есть возможность не только влиять на различные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению функции ЖКТ, но и устранять последствия негативного воздействия на слизистую органов пищеварения.

Уверена, что подготовленные авторами публикации представляют не только научный, но, прежде всего, практический интерес для клиницистов.

С глубоким уважением к вам,
главный редактор номера
член-корр. РАН **Мария Анатольевна Ливзан**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-206-212

Молекулярно-генетические маркеры и метаболические расстройства при неалкогольной жировой болезни печени

А.Б. Кривошеев¹, В.Н. Максимов^{1,2}, К.Ю. Бойко³, Е.Е. Левыкина³, Е.С. Михайлова^{1,4},
Н.А. Вараксин⁵, М.А. Кондратова¹, И.А. Кривошеева^{1,3}, А.И. Аутеншлюс^{1,4}

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

²НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

³ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», Новосибирск, Россия

⁴ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Россия

⁵АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с учетом клинических, биохимических и молекулярно-генетических параметров.

Материал и методы: обследовано 440 человек, из них 115 пациентов с НАЖБП (84 мужчины и 31 женщина) в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст 49,3±1,1 года) и 325 лиц из общей популяции (153 женщины и 172 мужчины) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст 47,9±0,6 года), составивших группу контроля. Всем обследованным проведено молекулярно-генетическое тестирование по гену *TCF7L2*, определяли генотипы TC, CC и TT. Оценивали частоту мутаций аллелей *Glu342Lys* (*PIZ*) и *Glu264Val* (*PIS*) гена α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*), а также аллелей *282Y* и *63D* гена гемохроматоза (*HFE*). Всем больным НАЖБП определяли стандартные показатели функции печени (аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, билирубин), липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокого и низкого спектра), экскреторные показатели порфиринового обмена (предшественники порфиринов: δ -аминолевулиновая кислота, порфобилиноген и фракции: уропорфирин и копропорфирин), а также показатели цитокинного спектра (интерлейкины-1 β , -6, -8, -10, -1Ra, фактор некроза опухоли α).

Результаты исследования: генотипы гена *TCF7L2*, мутация аллелей *282Y* и *63D* гена *HFE* регистрировались с одинаковой частотой в группе пациентов с НАЖБП и в популяционной группе. Напротив, полиморфизм аллелей *Glu342Lys* (*PIZ*) и *Glu264Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* достоверно чаще обнаруживался у пациентов с НАЖБП. Выявлено, что вероятность обнаружения носителя генотипа *Glu342Lys* (*PIZ*) в группе НАЖБП выше в 3,9 раза (NZ + ZZ против NN: отношение шансов (ОШ) 3,90, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–10,5, $p=0,007$), а носителя генотипа *Glu264Val* (*PIS*) выше в 6,6 раза (NS против NN: ОШ 6,6, 95% ДИ 2,4–18,3, $p<0,001$) по сравнению с популяционной группой. Нарушения порфиринового обмена и цитокинного спектра обнаружены у большинства больных (в 71,3% и 82,6% случаев соответственно). Неблагоприятные исходы НАЖБП зарегистрированы у 30 (26,1%) пациентов.

Заключение: проведение молекулярно-генетических и специальных биохимических исследований позволяет оценить прогноз НАЖБП, а оценка комплекса обменных нарушений дает возможность определить вероятность неблагоприятного прогноза заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, молекулярно-генетическое исследование, ген *TCF7L2*, ген α_1 -антитрипсина *SERPINA1*, ген гемохроматоза *HFE*, обмен липидов, обмен порфиринов, цитокиновый спектр, неблагоприятный исход.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Бойко К.Ю. и др. Молекулярно-генетические маркеры и метаболические расстройства при неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(5):206–212. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-206-212.

Molecular genetic markers and metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

A.B. Krivosheev¹, V.N. Maksimov^{1,2}, K.Yu. Boyko³, E.E. Levykina³, E.S. Mikhaylova^{1,4},
N.A. Varaksin⁵, M.A. Kondratova¹, I.A. Krivosheeva^{1,3}, A.I. Autenshlyus^{1,4}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

³City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation

⁴Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

⁵JSC "Vektor-Best", Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the probability of unfavorable outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on clinical, biochemical, and molecular genetic parameters.

Patients and Methods: 440 individuals were examined. Among them, 115 patients (84 men and 31 women) aged 23–69 (mean 49.3±1.1 years) were diagnosed with NAFLD and 325 healthy volunteers (172 men and 153 women) aged 25–67 (mean age 47.9±0.6 years) were controls. Molecular genetic testing for *TCF7L2* (TC, CC, and TT genotypes) was performed in all participants. The rates of *Glu342Lys* (*PIZ*) and

Glu264Val (PIS) mutations of α 1-antitrypsin gene (*SERPINA1*) and *282Y* and *63D* alleles of hemochromatosis (*HFE*) gene were evaluated. Standard liver function tests (ASAT, ALAT, bilirubin), lipid metabolism (total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL), excretory porphyrin metabolism (porphyrin precursors [δ -aminolaevulinic acid and porphobilinogen] and fractions [uroporphyrin and coproporphyrin]), and cytokine profile (interleukins 1 β , 6, 8, 10, and 1Ra, tumor necrosis factor/TNF α) were assessed.

Results: the rates of *TCF7L2* genotype, *282Y* and *63D HFE* gene alleles were similar in NAFLD patients and healthy controls. Meanwhile, *Glu342Lys (PIZ)* and *Glu264Val (PIS) SERPINA1* gene polymorphisms were significantly more common in NAFLD patients vs. general population. The odds ratio (OR) has demonstrated that *Glu342Lys (PIZ)* genotype occurrence is 3.9 times greater in the NAFLD group than in healthy controls (NZ + ZZ vs. NN: OR=3.90, 95% CI 1.5–10.5, $p=0.007$), while *Glu264Val (PIS)* genotype occurrence is 6.6 times greater in the NAFLD group than in healthy controls (NS vs. NN: OR=6.6, 95% CI 2.4–18.3, $p<0.001$). Abnormalities of porphyrin metabolism and cytokine profile were detected in most participants (71.3% and 82.6%, respectively). Unfavorable NAFLD outcomes were reported in 30 patients (26.1%).

Conclusions: molecular genetic testing and specific blood biochemistry allows for predicting NAFLD outcome. Describing metabolic disorders allows for assessing the risk of unfavorable outcome.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, molecular genetic testing, *TCF7L2* gene, α 1-antitrypsin gene (*SERPINA1*), hemochromatosis gene (*HFE*), lipid metabolism, porphyrin metabolism, cytokine profile, unfavorable outcome.

FOR CITATION: Krivosheev A.B., Maksimov V.N., Boyko K.Yu. et al. Molecular genetic markers and metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):206–212 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-206-212.

ВВЕДЕНИЕ

Частота регистрации неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в последнее десятилетие в Российской Федерации заметно возросла. По результатам отечественных многоцентровых наблюдательных эпидемиологических исследований DIREG_L_0193 [1] и DIREG 2 [2], проведенных в 2007 г. и 2014 г. соответственно, выявление НАЖБП возросло с 26,1% до 33,3%. Данная тенденция может быть обусловлена не только улучшением диагностики заболевания. Длительное время ведущая роль в патогенезе НАЖБП отводилась универсальному патофизиологическому синдрому инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии, которые могли формироваться уже на самых начальных стадиях НАЖБП. Это положение сохраняется и на данный момент [3]. Однако в современной медицине возрастает роль применения молекулярно-генетических и специальных методов исследования, что позволяет с большей точностью диагностировать и прогнозировать течение заболеваний внутренних органов, в том числе хронических заболеваний печени и НАЖБП, прогнозировать риск возникновения осложнений и неблагоприятного исхода [4–6]. В этом плане активно изучается роль различных генов-кандидатов, полиморфизм которых может играть существенную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП, в частности, обсуждается связь с носительством G-аллели полиморфного гена *rs666089 ADIPOR1*, а также полиморфизм гена *PNPLA3/148M* [5, 7]. Именно генно-молекулярной проблеме и посвящена наша статья.

Цель нашего исследования: оценить вероятность неблагоприятных исходов у больных НАЖБП с учетом клинических, биохимических и молекулярно-генетических параметров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 115 больных (84 мужчины и 31 женщина) в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст $49,3 \pm 1,1$ года) с верифицированной НАЖБП. Диагноз НАЖБП был подтвержден в ходе комплексного обследования согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [8]. Для подтверждения стеатоза печени у пациентов с НАЖБП рассчитывали индекс HIS (Hepatic steatosis index) по формуле:

$$HIS = 8 \times (\text{аланинаминотрансфераза (АлАТ)} / \text{аспаратаминотрансфераза (АсАТ)}) + \text{индекс массы тела (ИМТ)} + 2 (\text{если женщины}) + 2 (\text{если имеется сахарный диабет (СД)}).$$

Пороговое значение индекса HIS более 36,0 свидетельствует в пользу стеатоза печени у пациентов с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% [9]. Коэффициент HIS превышал контрольные значения в основной группе, составляя $41,4 \pm 1,3$, что подтверждало наличие стеатоза печени. Исключены гепатотропная вирусная инфекция и хроническая алкогольная зависимость [10].

Группу сравнения (популяционную) составили 325 человек (153 женщины и 172 мужчины) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст $47,9 \pm 0,6$ года). Группа сформирована на основе случайной выборки постоянных жителей г. Новосибирска (подобрана по возрасту в соотношении 1:3 — 1 случай на 3 контроля), которые были обследованы в рамках программ MONICA [11] и HAPIEE [12] — международных эпидемиологических программ ВОЗ по изучению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений липидного обмена в разных регионах и в разных популяциях.

Всем участникам исследования было проведено комплексное молекулярно-генетическое обследование в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. В ходе обследования было проведено генотипирование на наличие и/или отсутствие мутаций *Glu342Lys (PIZ)* и *Glu264Val (PIS)* гена α_1 -антитрипсина (*SERPINA1*), мутаций аллелей *C282Y* и *H63D* гена гемохроматоза (*HFE*), гена *TCF7L2*.

Всем пациентам основной группы проводили комплексное обследование: оценивали стандартные показатели функции печени и липидного обмена, определяли показатели цитокинового спектра: интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -1Ra, фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Их активность отмечают при вирусных гепатитах, циррозе печени, аутоиммунном гепатите, алкогольной болезни печени, гепатоцеллюлярной карциноме и других заболеваниях органов пищеварения [13–15]. Все вышеперечисленные показатели определяли стандартными иммуноферментными наборами реагентов («Вектор», Россия). Исследования проводили в лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест».

Методом хроматографии-спектрофотометрии с помощью тест-набора Biosystems (Испания) определяли пред-

шественники порфиринов: δ -аминолевулиновую кислоту, порфобилиноген; фракции порфиринов: уропорфирин и ко-пропорфирин. Исследование проводилось на базе лабораторного отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска.

Все обследованные пациенты наблюдались в течение 5 лет, у них регистрировали возникновение неблагоприятных явлений, к которым относили: летальный исход, острую сосудистую патологию (инфаркт миокарда, транзиторную ишемическую атаку, инсульт), формирование цирроза печени.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Сравнение уровня непрерывных показателей проводили после проверки нормальности их распределения по тесту Колмогорова — Смирнова. Если показатель отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Если показатель не соответствовал критериям нормального распределения, то применяли тест Манна — Уитни для двух независимых выборок. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия соответствия (метод χ^2) или коэффициента Пирсона. При установлении достоверности связей пользовались таблицей χ^2 , считая результаты достоверными, если $p < 0,05$ при соответствующих степенях свободы (n^1). Ассоциация двух качественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ). Приводимые в работе ДИ строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с НАЖБП мутантные аллели *342Lys* (*PIZ*) и *264Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* зарегистрированы у 22 (19,1%) человек, при этом несколько чаще регистрировалась мутация по аллели *264Val* (*PIS*) (табл. 1). В группе сравнения (популяционной) мутантные аллели *342Lys* (*PIZ*) и *264Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* были обнаружены только у 14 (4,3%) человек. Сравнительный анализ этих данных позволяет отметить существенное повышение частоты носительства мутантных аллелей *342Lys* (*PIZ*) и *264Val* (*PIS*) в группе больных НАЖБП. Вероятность обнаружения в группе НАЖБП носителя генотипа *Glu342Lys* (*PIZ*) выше в 3,9 раза (NZ + ZZ против NN: ОШ 3,90, 95% ДИ 1,5–10,5, $p = 0,007$), генотипа *Glu264Val* (*PIS*) — в 6,6 раза (NS против NN: ОШ 6,6, 95% ДИ 2,4–18,3, $p < 0,001$), чем в популяционной группе.

Иная картина наблюдалась при оценке частот мутантных аллелей *282Y* и *63D* гена *HFE*. Они были выявлены

Таблица 1. Частота носительства аллелей *Glu342Lys* (*PIZ*) и *Glu264Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* и аллелей *282Y* и *63D* гена *HFE* в основной и популяционной группах

Table 1. The occurrence of *Glu342Lys* (*PIZ*) and *Glu264Val* (*PIS*) *SERPINA1* gene alleles and *282Y* and *63D* *HFE* gene alleles in NAFLD patients and general population

Аллель Allele	Основная группа Study group (n=115)	Группа сравнения (популяционная) Control group (n=325)
<i>Glu342Lys</i> (<i>PIZ</i>)	9 (7,8%)	8 (2,5%)
<i>Glu264Val</i> (<i>PIS</i>)	13 (11,3%)	6 (1,8%)
<i>282Y</i>	6 (5,2%)	20 (6,2%)
<i>63D</i>	30 (26,1)	96 (29,5%)

у 36 (31,3%) пациентов с НАЖБП. Значительно чаще обнаруживалась мутация по аллели *63D*, выявленная у 30 (26,1%) больных. Мутация по аллели *282Y* зарегистрирована только у 6 (5,2%) пациентов. В группе сравнения мутантные аллели были обнаружены у 115 (35,4%) человек. Заметно чаще (в 4,5 раза), как и в основной группе, регистрировалась мутация по аллели *63D*. Достоверных различий по частоте регистрации мутаций по аллелям *282Y* и *63D* гена *HFE* между группами не обнаружено ($\chi^2 = 0,63$, $p > 0,5$ при $n^1 = 3$).

Сравнительная оценка состояния углеводного обмена была проведена у 115 пациентов с НАЖБП согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [16] (табл. 2). По результатам молекулярно-генетического исследования по гену *TCF7L2* и с учетом выявленного генотипа больные были разделены на 3 группы: 1-я — с генотипом ТС (58; 50,4%), 2-я — с генотипом СС (50; 43,5%), 3-я — с генотипом ТТ (7; 6,1%). Ген *TCF7L2* считается наиболее значимым по участию в формировании нарушения функции β -клеток поджелудочной железы, возникновении расстройств углеводного обмена, манифестации СД [13, 17]. Патологические отклонения в углеводном обмене в группе пациентов с НАЖБП зарегистрированы у 84 (73,0%) человек, предиабет выявлен у 21 пациента. При этом несколько чаще он наблюдался на фоне генотипа ТС. Наиболее значимую группу составили пациенты с манифестной формой СД 2 типа с генотипами ТС и СС: 34 (58,6%) и 26 (52,0%) человек соответственно. В ходе обследования СД был впервые выявлен у 12 (10,4%) пациентов: у 7 с генотипом ТС и у 5 с генотипом СС.

Таблица 2. Характеристика углеводного обмена у больных НАЖБП с учетом генотипирования по гену *TCF7L2*

Table 2. Carbohydrate metabolism in NAFLD patients with different *TCF7L2* genotypes

Вариант углеводного обмена Carbohydrate metabolism	1-я группа, генотип ТС Group 1, TC (n=58)		2-я группа, генотип СС Group 2, CC (n=50)		3-я группа, генотип ТТ Group 3, TT (n=7)	
	n	%	n	%	n	%
Норма / No abnormalities	13	22,4	16	32,0	2	28,6
Предиабет / Prediabetes	11	19,0	8	16,0	2	28,6
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes	34	58,6	26	52,0	3	42,8

Нарушения порфиринового обмена выявлены у большинства больных (82; 71,3%) и заметно чаще наблюдались у пациентов с генотипом ТС гена *TCF7L2* (45; 39,1%), но достоверных различий с генотипами СС и ТТ не обнаружено ($\chi^2=0,57$, $p>0,5$ при $n'=4$). При наличии мутаций по аллелям *Glu324Lys* (*PIZ*) и *Glu246Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* и аллелям *282Y* и *63D* гена *HFE* дисметаболизм порфиринов регистрировался практически с одинаковой частотой: у 16 (72,7%) и у 29 (80,6%) пациентов (табл. 3).

Анализ показателей цитокинового спектра позволил установить, что независимо от генотипа гена *TCF7L2* доминировала активность ИЛ-1 β , -6 и -1Ra (табл. 4). При наличии мутации по аллелям *Glu324Lys* (*PIZ*) и *Glu246Val* (*PIS*) гена *SERPINA1* и аллелям *282Y* и *63D* гена *HFE* наблюдалась аналогичная динамика.

Показатели функции печени (АлАТ, АсАТ, общий билирубин) соответствовали нормативным значениям и при наличии и/или отсутствии мутаций по генам *SERPINA1* и *HFE* не имели достоверных различий (табл. 5). Напротив, все показатели липидного спектра существенно превышали норму. При этом показатели холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности при наличии мутаций по генам *SERPINA1* и *HFE* были достоверно хуже. Наличие данных мутаций достоверно ($p<0,02-0,05$) способствовало

ухудшению показателей порфиринового обмена — повышению активности ИЛ-6 и -1Ra.

Наши наблюдения с 2016 г. по 2020 г. позволили зарегистрировать неблагоприятные проявления НАЖБП у 30 (26,1%) пациентов. К ним относили летальный исход (17; 56,7% больных), острую сосудистую патологию (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака) (8; 26,7%), формирование цирроза печени (5; 16,6%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование у больных НАЖБП позволяет констатировать ряд положений. Во-первых, у пациентов с НАЖБП молекулярно-генетическое исследование гена *TCF7L2* показывает, что неблагоприятные исходы чаще регистрируются при генотипе СС (15; 50,0%), несколько реже — при генотипе ТС (13; 43,3%), заметно реже — при генотипе ТТ (2; 6,7%). Во-вторых, у 50% пациентов с неблагоприятными исходами зарегистрированы мутации по аллелям *282Y*, *63D* гена *HFE* и аллелям *342Lys* (*PIZ*), *264Val* (*PIS*) гена *SERPINA1*. В-третьих, анализ факторов риска неблагоприятных исходов НАЖБП позволяет отметить, что заметно чаще регистрируется активность показателей цитокинового спектра (ИЛ-1 β , -6,

Таблица 3. Частота нарушений порфиринового обмена по результатам молекулярно-генетического тестирования по генам *TCF7L2*, *SERPINA1* и *HFE* у больных НАЖБП

Table 3. The occurrence of porphyrin metabolism abnormalities based on molecular genetic testing (*TCF7L2*, *SERPINA1*, and *HFE* genes) in NAFLD patients

Вариант порфиринового обмена Porphyrin metabolism	1-я группа, генотип ТС Group 1, TC (n=58)		2-я группа, генотип СС Group 2, CC (n=50)		3-я группа, генотип ТТ Group 3, TT (n=7)	
	n	%	n	%	n	%
<i>TCF7L2</i> :						
Норма / No abnormalities	13	22,4	18	36,0	2	28,6
Предшественники порфиринов (δ -АЛК, ПБГ) Porphyrin precursors (δ -ALA, PBG)	21	36,2	11	20,0	1	14,3
Фракции порфиринов (УП, КП) / Porphyrin fractions (UP, CP)	8	13,8	6	14,0	1	14,3
Комбинированные нарушения (δ -АЛК, ПБГ, УП, КП) / Complex abnormalities (δ -ALA, PBG, UP, CP)	16	27,6	15	30,0	3	42,8
<i>SERPINA1</i> :						
Норма / No abnormalities	1	1,7	5	10,0	1	14,3
Предшественники порфиринов (δ -АЛК, ПБГ) Porphyrin precursors (δ -ALA, PBG)	4	6,9	2	4,0	1	14,3
Фракции порфиринов (УП, КП) / Porphyrin fractions (UP, CP)	1	1,7	1	2,0	0	0
Комбинированные нарушения (δ -АЛК, ПБГ, УП, КП) / Complex abnormalities (δ -ALA, PBG, UP, CP)	3	5,2	4	8,0	0	0
<i>HFE</i> :						
Норма / No abnormalities	2	3,4	5	10,0	0	0
Предшественники порфиринов (δ -АЛК, ПБГ) Porphyrin precursors (δ -ALA, PBG)	3	5,2	5	10,0	0	0
Фракции порфиринов (УП, КП) / Porphyrin fractions (UP, CP)	3	5,2	2	4,0	1	14,3
Комбинированные нарушения (δ -АЛК, ПБГ, УП, КП) / Complex abnormalities (δ -ALA, PBG, UP, CP)	8	13,8	7	14,0	0	0

Примечание. δ -АЛК — аминоклевулиновая кислота, ПБГ — порфобилиноген, УП — уропорфирин, КП — копорпорфирин.

Note. δ -ALA, δ -aminolaevulinic acid; PBG, porphobilinogen; UP, uroporphyrin; CP, coproporphyrin.

Таблица 4. Частота нарушений показателей цитокинового спектра по результатам молекулярно-генетического тестирования по генам *TCF7L2*, *SERPINA1* и *HFE* у больных НАЖБП**Table 4.** The occurrence of cytokine profile abnormalities based on molecular genetic testing (*TCF7L2*, *SERPINA1*, and *HFE* genes) in NAFLD patients

Показатель цитокинового спектра Cytokines	1-я группа, генотип TC Group 1, TC (n=58)		2-я группа, генотип CC Group 2, CC (n=50)		3-я группа, генотип TT Group 3, TT (n=7)	
	n	%	n	%	n	%
<i>TCF7L2</i> :						
ИЛ-1β / IL-1β	21	36,2	5	10,0	5	71,4
ИЛ-8 / IL-8	5	8,6	1	2,0	0	0
ИЛ-6 / IL-6	25	43,1	33	66,0	6	85,7
ИЛ-10 / IL-10	6	10,3	9	18,0	1	14,3
ИЛ-1Ra / IL-1Ra	33	58,9	30	60,0	5	71,4
ФНО-α / TNF α	6	10,3	0	0	2	28,6
<i>SERPINA1</i> :						
ИЛ-1β / IL-1β	5	8,6	4	8,0	1	14,3
ИЛ-8 / IL-8	3	5,2	0	0	0	0
ИЛ-6 / IL-6	7	12,1	8	16,0	2	28,6
ИЛ-10 / IL-10	2	3,4	1	2,0	1	14,3
ИЛ-1Ra / IL-1Ra	5	8,6	9	18,0	1	14,3
ФНО-α / TNF α	2	3,4	0	0	1	14,3
<i>HFE</i> :						
ИЛ-1β / IL-1β	8	13,8	3	6,0	0	0
ИЛ-8 / IL-8	1	1,7	1	2,0	0	0
ИЛ-6 / IL-6	6	10,3	11	22,0	0	0
ИЛ-10 / IL-10	1	1,7	4	8,0	0	0
ИЛ-1Ra / IL-1Ra	9	15,5	7	14,0	0	0
ФНО-α / TNF α	2	3,4	1	2,0	0	0

Примечание. ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли α.

Note. IL, interleukin; TNF α, tumor necrosis factor α.

Таблица 5. Состояние метаболических показателей с учетом результатов молекулярно-генетического обследования при НАЖБП**Table 5.** Metabolic parameters based on molecular genetic testing in NAFLD patients

Показатель Parameter	Пациенты с мутациями по генам <i>SERPINA1</i> и <i>HFE</i> / Patients with <i>SERPINA1</i> and <i>HFE</i> mutations		Пациенты без мутаций по генам <i>SERPINA1</i> и <i>HFE</i> / Patients without <i>SERPINA1</i> and <i>HFE</i> mutations	
	n	M±m	n	M±m
АлАТ, мкмоль/л / ALAT, μmol/l	58	0,46±0,04	57	0,41±0,04
АсАТ, мкмоль/л / ASAT, μmol/l	58	0,35±0,04	57	0,33±0,02
Билирубин общий, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/l	58	13,08±0,80	57	11,79±0,77
Холестерин общий, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	58	5,64±0,45	57	5,68±0,15
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	58	2,98±0,37	57	2,59±0,21
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	58	0,92±0,06*	57	1,23±0,08*
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	58	3,57±0,19*	57	2,46±0,28*
δ-аминолевулиновая кислота, нм/сут / δ-aminolaevulinic acid, nmol/day	27	687,1±35,7*	25	580,6±37,3*
Порфобилиноген, нм/сут / Porphobilinogen, nmol/day	12	65,2±5,4*	17	52,9±2,2*
Уропорфирин, нм/сут / Uroporphyrin, nmol/day	19	93,6±7,1*	17	73,2±5,4*
Копропорфирин, нм/сут / Coproporphyrin, nmol/day	10	258,5±13,2*	14	154,0±6,4*
Интерлейкин-1β, пг/мл / Interleukin-1β, pg/ml	20	5,3±1,1	11	3,3±0,4
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml	33	21,9±3,4*	31	13,7±1,1*
Интерлейкин-8, пг/мл / Interleukin-8, pg/ml	6	108,4±46,9	2**	64,5 и 82,6

Окончание таблицы 5

Table 5 (continued)

Показатель Parameter	Пациенты с мутациями по генам <i>SERPINA1</i> и <i>HFE</i> / Patients with <i>SERPINA1</i> and <i>HFE</i> mutations		Пациенты без мутаций по генам <i>SERPINA1</i> и <i>HFE</i> / Patients without <i>SERPINA1</i> and <i>HFE</i> mutations	
	<i>n</i>	<i>M±m</i>	<i>n</i>	<i>M±m</i>
Интерлейкин-10, пг/мл / Interleukin-10, pg/ml	9	13,3±1,7	7	12,3±1,5
Интерлейкин-1Ra, пг/мл / Interleukin-1Ra, pg/ml	35	2517,1±209,5*	33	1994,4±150,8*
Фактор некроза опухоли α, пг/мл / Tumor necrosis factor α, pg/ml	7	11,5±1,2	1**	8,3

Примечание. ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности. *Различия статистически значимы при $p < 0,05-0,001$. **Единичные результаты, статистические расчеты не проводились.

Note. HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol. *, Significant differences ($p < 0.05-0.001$). **, individual results, no statistical analysis.

-1Ra), которая зарегистрирована у 27 (90%) пациентов. Практически также часто обнаруживались нарушения порфиринового обмена (22; 73,3%), из клинических параметров наиболее значимым оказалось абдоминальное ожирение. В-четвертых, проведение молекулярно-генетических и специальных биохимических исследований позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного течения НАЖБП.

Литература

1. Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л. Распространенность и факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у взрослого городского населения Сибири (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG_L_01903). Российские медицинские вести. 2010;2:4–12.
2. Ивашкин И.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. 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.
3. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В. Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни. Терапевтический архив. 2018;90(8):63–68. DOI: 10.26442/terarkh201890863-68.
4. Кривошеев А.Б., Аутеншлюс А.И., Бойко К.Ю. и др. Цитокиновый и порфириновый спектры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7):37–42.
5. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2014;1:18–23.
6. Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Бойко К.Ю. и др. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10):96–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100.
7. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В. и др. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология. 2013;47(1):54–59.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;27(2):1–20. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
9. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2010;42(7):503–508. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
10. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. Клинические рекомендации: Алкогольная болезнь печени у взрослых. Терапия. 2020;38(4):10–35. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
11. Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). Под ред. Ю.П. Никитина. Новосибирск: Гео; 2016.
12. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютина С.К. и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Harpiee Study. Кардиология. 2015;55(5):34–39. DOI: 10.18565/cardio.2015.534-539.

13. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10(4):391–396. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be.
14. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука; 2004.
15. Соснина А.В., Великая Н.В., Вараксин Н.А. и др. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Новосибирск: Офсет; 2014.
16. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майоровой. М.: УП ПРИНТ; 2019. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.19037B.
17. Cauchi S., Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. J Mol Med. 2007;85(7):777–782. DOI: 10.1007/s00109-007-0203-4.

References

1. Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Tonkikh Yu.L. Prevalence and risk factors for the development of non-alcoholic fatty liver disease in the adult urban population of Siberia (Results of an open multicenter prospective study DIREG_L_01903). Rus medical news. 2010;2:4–12 (in Russ.).
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Rus J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol. 2015;25(6):31–41 (in Russ.).
3. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P., Kurbatova I.V. The clinical significance of insulin resistance in non-diabetic patients with early forms of non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive. 2018;90(8):63–68. DOI: 10.26442/terarkh201890863-68 (in Russ.).
4. Krivosheev A.B., Autenshlyus A.I., Boyko K.Yu. et al. The cytokine and porphyrine spectrums in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7):37–42 (in Russ.).
5. Pal'gova L.K. Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and applied aspects. Are there any ways out? Consilium medicum. Gasntroenterology. 2014;1:18–23 (in Russ.).
6. Krivosheev A.B., Maximov V.N., Boyko K.Yu. et al. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;182(10):96–100 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100.
7. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Shut I.V. et al. The effect of genetic polymorphism on development of non alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;47(1):54–59 (in Russ.).
8. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. Rus J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;27(2):1–20 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
9. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2010;42(7):503–508. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
10. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Eremina E.Yu. et al. Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adults. Therapy. 2020;38(4):10–35 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
11. Monitoring of cardiovascular morbidity and risk factors in different regions of the world (who MONICA project). Ed. Nikitin Yu.P. Novosibirsk: Geo; 2016 (in Russ.).
12. Nikitin Yu.P., Makarenkova K.V., Malutina S.K. et al. Blood lipid parameters in Russian, Polish and Czech populations: The Harpiee Study. Cardiology. 2015;55(5):34–39 (in Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.534-539.

13. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;104(4):391–396. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be.
14. The cytokine system. Theoretical and clinical aspects. Ed. V.A. Kozlov, S.V. Sennikov. Novosibirsk: Nauka; 2004 (in Russ.).
15. Sosnina A.V., Velikaya N.V., Varaksin N.A. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. Novosibirsk: Offset; 2014 (in Russ.).
16. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. M.: Print; 2019 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.19037B.
17. Cauchi S., Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med*. 2007;85(7):777–782. DOI: 10.1007/s00109-007-0203-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кривошеев Александр Борисович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-4845-8753.

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры биологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-7165-4496.

Бойко Константин Юрьевич — врач-ординатор отделения эндокринологии ГБУЗ НСО «ГКБ № 1»; 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3293-0061.

Левыкина Елена Евгеньевна — врач-ординатор отделения гастроэнтерологии ГБУЗ НСО «ГКБ № 1»; 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6; ORCID iD 0000-0002-2029-0557.

Михайлова Елена Семеновна — научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; научный сотрудник ФИЦ ФТМ; 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 0000-0001-8576-3717.

Вараксин Николай Анатольевич — заведующий лабораторией цитокинов АО «Вектор-Бест»; 630559, Россия, г. Новосибирск, районный поселок Кольцово, научно-производственная зона, корп. 36, ком. 211; ORCID iD 0000-0002-0733-7787.

Кондратова Мария Александровна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-7971-6479.

Кривошеева Инга Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры профболезней с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ НСО «ГКБ № 1»; 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3575-4983.

Аутеншлюс Александр Исаевич — д.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; главный научный сотрудник ФИЦ ФТМ; 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-6538-0089.

Контактная информация: Кривошеев Александр Борисович, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.03.2022.

Поступила после рецензирования 19.04.2022.

Принята в печать 18.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr B. Krivosheev — Dr. Sc. (Med.), professor of the Prof. G.D. Zalesskiy Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4845-8753.

Vladimir N. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Testing of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; professor of the Department of Biology and Medical Genetics, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7165-4496.

Konstantin Yu. Boyko — resident of the Department of Endocrinology, City Clinical Hospital No. 1; 6 build. 4, Zalesskiy str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3293-0061.

Elena E. Levykina — resident of the Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital No. 1; 6 build. 4, Zalesskiy str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2029-0557.

Elena S. Mikhailova — researcher of the Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8576-3717.

Nikolay A. Varaksin — Head of the Laboratory of Cytokines, JSC "Vektor-Best"; build. 36, working settlement Koltsovo, Research and Production Zone, Novosibirsk, 630559, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0733-7787.

Maria A. Kondratova — C. Sc. (Med.), assistant of the Prof. G.D. Zalesskiy Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7971-6479.

Inga A. Krivosheeva — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Occupational Diseases with the Course of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; Head of the Department of Endocrinology, City Clinical Hospital No. 1; 6 build. 4, Zalesskiy str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3575-4983.

Aleksandr I. Autenshlyus — Dr. Sc. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; leading researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6538-0089.

Contact information: Aleksandr B. Krivosheev, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.03.2022.

Revised 19.04.2022.

Accepted 18.05.2022.

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

18 Рекламa



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220

Клиническое исследование применения УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС)

И.Ю. Пирогова^{1,2}, И.В. Уфимцева²¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия²ООО МЦ «Лотос», Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, углеводный обмен, литолиз холестериновых камней у пациентов с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Материал и методы: проведено проспективное моноцентровое исследование, в которое включали пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ в возрасте от 19 до 65 лет. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических данных. Оценивали характер и встречаемость коморбидной патологии. Степень фиброза и стеатоза печени определяли по данным МСКТ брюшной полости и сыровоточным тестам фиброза (FIB 4, APRI) и стеатоза (FLI) печени, а также эластографии печени. Все пациенты получали препарат УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 6 мес.

Результаты исследования: в исследование вошло 85 человек, из них 59 (70%) женщин, средний возраст составил 49,3±9,0 года. Камни малой плотности (до 75 HU) выявлены у 45 (52%) человек, которые составили 1-ю группу, большой плотности (75–120 HU) — у 40 (48%) человек, включенных во 2-ю группу. Коморбидность имели 42 (49%) человека. Во 2-й группе достоверно чаще встречалась коморбидная патология, была выше степень стеатоза и фиброза печени. На фоне лечения УДХК положительная динамика у пациентов 1-й группы выражалась в достоверном снижении показателей плотности и размера камня и нормализации плотности печени, показателей цитолиза и холестаза, улучшении показателей углеводного обмена, регрессе стеатоза печени по данным МСКТ и эластографии. У пациентов 2-й группы наблюдались снижение показателей плотности желчи и уменьшение размеров камня по МСКТ, положительная динамика липидограммы и индекса НОМА-IR, плотности и стеатоза печени по данным МСКТ и эластографии.

Заключение: применение УДХК у пациентов, коморбидных по НАЖБП и ЖКБ, в качестве патогенетической терапии положительно влияет на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, углеводный обмен, обеспечивает литолиз холестериновых камней, преимущественно плотностью менее 75 HU.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холестериновые камни, литолиз, стеатоз печени.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В. Клиническое исследование применения УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):213–220. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220.

Clinical study of the URSosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study)

I.Yu. Pirogova^{1,2}, I.V. Ufimtseva²¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation²Medical Center "Lotos" LLC, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatic fibrosis and steatosis, dyslipidemia, carbohydrate metabolism, and litholysis of cholesterol gallstones in patients with a combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GD).

Patients and Methods: a prospective monocenter study was conducted, which included patients with NAFLD and GD at the age of 19 to 65 years. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory, ultrasound and radiological data. The nature and incidence of comorbid pathology were assessed. The degree of hepatic fibrosis and steatosis was determined according to the abdominal MSCT and serum tests of liver fibrosis (FIB 4, APRI) and hepatic steatosis (FLI), as well as liver elastography. All patients received UDCA at a dose of 15 mg/kg for 6 months.

Results: 85 patients were included in the study, 59 (70%) of them were female, the mean age was 49.3±9 years. Gallstones of low density (up to 75 HU) were detected in 45 (52%) patients who made up the group 1, of high density (75–120 HU) — in 40 (48%) patients included in the group 2. 42 (49%) patients had comorbidity. In group 2, comorbid pathology was significantly more common and the degree of hepatic steatosis and fibrosis was higher. During treatment with UDCA, the positive trend in group 1 was expressed in a significant decrease in the gallstone density and size, normalization of liver density, cytolysis and cholestasis indicators, improvement of carbohydrate metabolism, and regression of hepatic steatosis according to MSCT and elastography. In group 2, there was a decrease in bile density and gallstone size according to MSCT, as well as a positive trend of lipidogram, HOMA-IR index, hepatic density and steatosis according to MSCT and elastography.

Conclusion: the use of UDCA in patients with NAFLD and GD as pathogenetic therapy has a positive effect on hepatic fibrosis and steatosis, dyslipidemia, carbohydrate metabolism, and provides litholysis of cholesterol stones, mainly with a density of less than 75 HU.

KEYWORDS: comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, cholesterol stones, litholysis, hepatic steatosis.

FOR CITATION: Pirogova I.Yu., Ufimtseva I.V. Clinical study of the URSoSan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study). *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):213–220 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение ожирения в популяции привело к формированию гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома (МС), называемых «метаболической триадой». К ним относят заболевания пищевода (эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), заболевания печени и билиарного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь (ЖКБ)), заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки) [1–10].

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время вышла на 1-е место по частоте встречаемости среди заболеваний печени, составляя 37% по данным исследования DIREG-2 [11]. Эта патология имеет мультифакторный генез — инсулинорезистентность, липотоксичность с развитием воспаления, дисбаланс цитокинов и адипокинов уже системного характера с активацией иннантного иммунитета и микробиоты, а также воздействие экологических и генетических факторов. Стеатоз печени приводит к снижению количества рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцита с последующим снижением синтеза ЛПВП и повышением индекса атерогенности. Поэтому атеросклероз и его сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с НАЖБП развиваются даже при нормальном уровне холестерина, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний на 64% уже на I стадии стеатоза печени. Метаанализ 40 исследований [12] показал, что НАЖБП повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 57%, печеночную смертность увеличивает в 5–10 раз в зависимости от степени фиброза, риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и хронической болезни почек возрастает в 2 раза. Причиной увеличения риска развития СД 2 типа является аккумуляция жира в печени, нарушающая регуляцию чувствительности к инсулину, с формированием инсулинорезистентности. Известно, что риск СД связан с тяжестью стеатоза и фиброза печени, начиная со II стадии. Кроме того, сочетание НАЖБП и СД 2 типа повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы даже без развития цирроза печени [3].

Наиболее часто встречающейся коморбидной патологией у лиц с НАЖБП является ЖКБ [10]. Данные ряда авторов показывают, что высокий уровень триглицеридов приводит не только к развитию НАЖБП, но и к снижению моторики желчного пузыря, что является фактором риска формирования ЖКБ [2–10, 13, 14]. Кроме того, факторами риска образования желчных камней являются НАЖБП, женский пол и инсулинорезистентность [13–15]. В основе механизма камнеобразования при НАЖБП лежит нарушение липидного обмена, угнетение окисления жирных кислот и усиление липогенеза [6]. Кроме того, дополнительную роль играет воспаление, запускающее развитие стеатогепатита и фиброза печени, поддерживающее ли-

тогенез в желчном пузыре [9, 10, 13, 14]. Таким образом, образование холестериновых камней в желчном пузыре является следствием влияния многих местных и общих факторов, а ЖКБ — проявлением системных нарушений метаболического и воспалительного генеза.

Метаболический синдром, выступающий основным патогенетическим фактором развития НАЖБП и ЖКБ, является фактором риска осложненного течения ЖКБ [6, 9, 10, 13, 14]. МС вследствие системного воспаления и снижения иннантного иммунитета также часто определяет возникновение таких тяжелых осложнений ЖКБ, как острый холецистит, острый холангит и билиарнозависимый панкреатит. Холецистэктомия, несомненно, показана при возникновении хирургических осложнений ЖКБ, однако она не избавляет больного от обменных нарушений, лежащих в основе холецистолитиаза [15].

В связи с этим решение проблемы эффективного лечения ЖКБ связано с необходимостью раннего выявления дополнительных факторов риска холелитиаза, оптимизации ранней диагностической и прогностической модели существующей полиорганной патологии с целью уменьшения прогрессирования заболевания и снижения риска его осложнений.

Для лечения заболеваний желчного пузыря и печени в течение многих лет используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Эффекты УДХК достаточно многочисленны и разноплановы. УДХК оказывает желчегонное, холелитолитическое, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита ЖКТ, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, для транспорта жиров из гепатоцита используя механизмы экзо- и эндоцитоза. Регресс стеатоза печени сопряжен со снижением активности воспалительного процесса в печени, нормализацией ее синтетической и метаболической функций [16, 17]. Способствуя снижению литогенных свойств желчи, УДХК растворяет холестериновые камни в желчном пузыре и билиарный сладж. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60% случаев [18, 19]. Полное растворение мелких (<5 мм) камней через 6 мес. отмечалось в 90% случаев. В исследовании, где УДХК назначалась в дозе 600 мг/сут в течение 1 мес. пациентам с холестериновыми камнями диаметром <15 мм, полное растворение было достигнуто в 43,2% случаев, частичное — в 16,2% [20]. Таким образом, применение УДХК при лечении НАЖБП в сочетании с ЖКБ патогенетически обосновано. Малоизученным является вопрос о влиянии УДХК на плотность камня и желчи в сопоставлении с активностью воспалительного процесса в печени, дислипидемией, инсулинорезистентностью, стадией стеатоза и фиброза печени.

Цель исследования: оценить влияние УДХК на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, инсулинорезистентность и эффективность литолиза холестериновых камней у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное моноцентровое исследование, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет; коморбидность по НАЖБП и ЖКБ; плотность камней желчного пузыря не более 120 единиц Хаунсфилда (HU), холестериновые камни желчного пузыря.

Критерии невключения: беременность; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, пищеварительной систем в стадии декомпенсации, онкопатология.

В работе учитывались анамнестические данные (наследственность, длительность заболевания, коморбидная патология), антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии). Всем пациентам были выполнены общеклинические (общие анализы крови и мочи), биохимические (АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, амилаза, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), липидограмма, глюкоза, индекс НОМА-IR) исследования крови. Для косвенной оценки состояния печени проведен расчет индексов фиброза печени APRI, FIB 4, индекса стеатоза печени FLI [21]. Индекс фиброза печени APRI рассчитывали по формуле:

$$\text{APRI} = \text{АСТ} \times \frac{100}{[(\text{верхний предел АСТ}) \times \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})]}$$

Индекс APRI, превышающий 1,0, имеет чувствительность 76% и специфичность 72% для прогнозирования цирроза печени, превышающий 0,7, — 77% и 72% соответственно для прогнозирования значительного (F2–F3 по Metavir) фиброза печени [21]. Для расчета индекса фиброза FIB 4 использовали формулу:

$$\text{FIB 4} = \frac{\text{возраст} \times \text{АСТ}}{\text{количество тромбоцитов} \times \sqrt{\text{АЛТ}}}$$

Для НАЖБП оценка по шкале FIB 4 <1,30 соответствует F0–F1 по Metavir, оценка >2,67 соответствует F3–F4 по Metavir [23–21]. Индекс FLI является суррогатным маркером НАЖБП и включает показатели ИМТ, окружность талии, уровень триглицеридов и ГГТП сыворотки крови и рассчитывается по логарифмической формуле. Значение FLI <30 указывает на отсутствие стеатоза, при значениях 30–60 стеатоз возможен и требуется дальнейшее обследование, значение >60 с вероятностью 78% указывает на наличие НАЖБП [21].

УЗИ брюшной полости проводили на аппарате Voluson E8 ВТ 15 (США) (для верификации стеатоза и камней желчного пузыря), МСКТ брюшной полости — на аппарате Philips MX8000 IDT-16СТ (для определения плотности камня в HU, размера камня, плотности печени и поджелудочной железы, выявления атеросклероза сосудов, а также сопутствующих заболеваний ЖКТ), всем пациентам рассчитан индекс коморбидности CIRS-G. Шестидесяти пациентам выполнено фибросканирование

печени с определением стадии фиброза и стеатоза печени на аппарате FibroScan 502 TOUCH с функцией CAP.

Все пациенты принимали препарат УДХК Урсосан форте 500 мг в расчете на массу тела 15 мг/кг/сут на протяжении 6 мес.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.1. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Так как распределение показателей в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]), для статистической обработки количественных данных использован непараметрический метод (критерий Манна — Уитни). При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена r .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 85 человек, из них 66 (70%) женщин, в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $49,3 \pm 9,0$ года), обратившихся в ООО МЦ «Лотос» г. Челябинска в период 2018–2020 гг. с сочетанием ЖКБ и НАЖБП. По результатам МСКТ печени и желчного пузыря камни малой плотности (до 75 HU) и малых (3–8 мм) размеров выявлены у 45 (65%) человек, которые составили 1-ю группу, камни большей плотности (75–120 HU) размерами 8–12 мм выявлены у 40 (35%) человек, включенных во 2-ю группу. Коморбидная патология была представлена ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз), заболеваниями эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз, СД 2 типа), патологией органов пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический неязвенный колит, хронический панкреатит), патологией почек и мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический цистит) (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, во 2-й группе пациентов на фоне большей длительности заболевания, метаболических нарушений и семейного анамнеза достоверно чаще встречалась коморбидная патология — ожирение, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания. Индекс коморбидности CIRS-G для пациентов 1-й группы в среднем составил 1,5 [0,9; 2,2], для пациентов 2-й группы — 2,5 [1,9; 3,1]. К факторам кардиометаболического риска, согласно клиническим рекомендациям [15], относят: мужской пол, возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин, курение, дислипидемию (общий холестерин >4,9 ммоль/л, и/или ЛПНП >3 ммоль/л, и/или ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, и/или триглицериды >1,7 ммоль/л), нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы 5,6–6,9 ммоль/л), СД 2 типа, избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ >30 кг/м²), окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин, семейный анамнез развития сердечно-сосудистого заболевания в молодом возрасте (<55 лет у мужчин и <65 лет для женщин), малоподвижный образ жизни. Данные по оценке кардиометаболических рисков, стеатоза и фиброза печени неинвазивными методами представлены в таблице 2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и коморбидная патология**Table 1.** Overall characteristics of patients and comorbid pathology

Показатель / Indicator	Всего / Total	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2
Женщины / Female	59 (70%)	32 (69%)	27 (75%)
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years	6 [2; 15]	3 [2; 5]	13 [6; 19]
Факторы риска ЖКБ: / Risk factors of GD: неправильное питание / malnutrition наследственность / heredity	70 (83) 48 (55%)	34 (77%) 23 (52%)	36 (90%) 25 (63%)
Сопутствующая патология: / Concomitant pathology: заболевания сердечно-сосудистой системы / cardiovascular diseases заболевания эндокринной системы / endocrine diseases заболевания почек и мочевыделительной системы / renal and urinary diseases заболевания органов пищеварения / diseases of the digestive system	44 (52%) 42 (51%) 9 (11%) 72 (85%)	19 (44%) 16 (42%) 2 (4%) 41 (78%)	25 (67%)* 26 (67%)* 7 (20%)* 38 (96%)*

Примечание. * $p < 0,05$.Note. * $p < 0,05$.**Таблица 2.** Встречаемость факторов кардиометаболического риска, стеатоза и фиброза печени в группах пациентов**Table 2.** Incidence of cardiometabolic risk factors, hepatic steatosis and fibrosis in groups of patients

Показатель / Indicator	Всего / Total	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	p
Мужской пол / Male	26 (30%)	11 (24%)	15 (37%)	0,030
Возраст >55 лет у мужчин и >65 у женщин Age >55 for men and >65 for women	18 (21%)	4 (11%)	14 (34%)	0,021
Курение / Smoking	24 (28%)	9 (20%)	16 (40%)	0,06
Дислипидемия / Dyslipidemia	55 (68%)	23 (52%)	32 (82%)	0,01
Нарушения гликемии натощак / Impaired fasting glycemia	22 (25%)	10 (22%)	12 (30%)	0,015
Ожирение / Obesity	48 (56%)	25 (55%)	23 (57%)	0,023
ИМТ ≥ 25 кг/м ² / BMI ≥ 25 kg/m ²	63 (74%)	28 (62%)	35 (87%)	0,02
Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин Waist circumference >102 cm (male) and >88 cm (female)	43 (50%)	18 (40%)	25 (62%)	0,011
Артериальная гипертензия / Hypertension	40 (47%)	23 (51%)	17 (42%)	0,013
Семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте / Family history of cardiovascular diseases at a young age	34 (40%)	17 (38%)	17 (42%)	0,04
Малоподвижный образ жизни / Sedentary lifestyle	67 (78%)	33 (73%)	34 (85%)	0,034
Частота стеатоза печени (плотность <50 HU по МСКТ) / Incidence of hepatic steatosis (density less <50 HU according to MSCT)	29 (34%)	14 (31%)	15 (37%)	0,07
Частота стеатоза поджелудочной железы (плотность <50 HU по МСКТ) / Incidence of pancreatic steatosis (density less <50 HU according to MSCT)	52 (61%)	13 (30%)	39 (98%)	0,045

Таким образом, во 2-й группе пациентов достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались факторы кардиометаболического риска, коморбидная патология, был больше стаж заболевания и выше степень стеатоза и фиброза печени.

На фоне терапии УДХК положительная динамика у пациентов 1-й группы выражалась в достоверном ($p < 0,05$) снижении показателей плотности и размера камня и нормализации плотности печени (повышение плотности печени >50 HU говорит о регрессе стеатоза), положительной динамике индексов фиброза и стеатоза, снижении показателей цитолиза (АСТ, АЛТ), холестаза (билирубин, ГТП), улучшении показателей углеводного обмена (глюкоза, индекс НОМА-IR) (табл. 3, 4).

Во 2-й группе наиболее значимая динамика коснулась биохимических показателей, отражающих активность воспалительного процесса в печени, — АЛТ и АСТ, холестаза, уровня триглицеридов и инсулинорезистентности, отличавшихся от нормы.

Неинвазивные сывороточные методы оценки фиброза, стеатоза печени продемонстрировали положительную динамику стеатоза печени после курса терапии УДХК, подтвержденную данными эластографии. Положительная динамика метаболических показателей в обеих группах коррелировала с эффективным литолизом желчных камней и регрессом стеатоза печени по данным неинвазивной диагностики.

Таблица 3. Биохимические показатели у пациентов обеих групп до и после лечения УДХК
Table 3. Biochemical parameters in patients of both groups before and after treatment with UDCA

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1		p	2-я группа / Group 2		p
	до лечения before treatment	после лечения after treatment		до лечения before treatment	после лечения after treatment	
АСТ, Ед/л / AST, units/L	23 [15; 56]	20 [14; 42]	0,057	28 [13,5; 68]	20,5 [13,7; 48]	0,066
АЛТ, Ед/л / ALT, units/L	28 [18; 61]	17,5 [12,5; 34]	0,037	29,5 [19; 73,5]	23,5 [18; 52]	0,035
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	13 [8,4; 31]	11,7 [7,2; 16,3]	0,055	16 [10,7; 29,8]	13 [9; 18,5]	0,061
Амилаза, Ед/л / Amylase, units/L	56,5 [45,6; 85,8]	45 [34,2; 76,8]	0,14	50,5 [41,6; 91,7]	44 [33,6; 74,6]	0,18
ГГТП, Ед/л / GGT, units/L	38,5 [25; 67]	30 [22; 48,5]	0,056	28 [31; 62]	26 [18; 45,6]	0,05
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,6 [4,4; 6,6]	5,4 [4,3; 6,3]	0,048	5,9 [4,5; 7,5]	5,5 [6,3; 7,1]	0,047
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,3 [1,1; 2,6]	2 [1,1; 2,6]	0,042	2,1 [0,78; 2,3]	1,5 [1,2; 2,9]	0,043
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,1 [2,4; 4,1]	3,0 [2,4; 4,1]	0,09	3,2 [2,6; 3,8]	3,05 [3; 4,2]	0,046
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,07 [0,81; 1,2]	1,1 [0,85; 1,26]	0,047	1,06 [0,78; 1,12]	1,0 [0,81; 1,1]	0,64
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,2 [4,6; 5,8]	5,1 [4,5; 5,6]	0,22	5,2 [4,7; 5,87]	5,2 [4,9; 5,6]	0,21
Индекс НОМА-IR / HOMA-IR index	2,4 [1,6; 5,6]	1,5 [1,6; 3,2]	0,05	2,9 [1,8; 6,1]	2,24 [1,7; 5,8]	0,85

Таблица 4. Значения сывороточных индексов фиброза и стеатоза печени, плотности печени и желчного камня по МСКТ у пациентов обеих групп до и после лечения УДХК

Table 4. Serum indices of hepatic fibrosis and steatosis, liver and gallstone density according to MSCT in patients of both groups before and after treatment with UDCA

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1		p	2-я группа / Group 2		p
	до лечения before treatment	после лечения after treatment		до лечения before treatment	после лечения after treatment	
Индекс FIB 4 / FIB 4 index	0,97 [0,73; 1,49]	0,98 [0,76; 1,48]	0,07	1,03 [0,77; 1,5]	0,875 [0,72; 1,16]	0,48
Индекс APRI / ARPI index	0,26 [0,12; 0,38]	0,21 [0,1; 0,37]	0,13	0,22 [0,11; 0,38]	0,21 [0,1; 0,36]	0,24
Индекс FLI / FLI index	47 [35,9; 73]	45 [34,1; 71]	0,047	56 [16; 87]	37 [31; 62]	0,05
Плотность печени, HU / Hepatic density, HU	50 [35; 85]	52 [38; 86]	0,08	44 [23; 73]	48 [24; 75]	0,12
Плотность камня, HU / Gallstone density, HU	38 [24; 65]	36 [21,5; 63,2]	0,045	192 [75; 120]	145 [105; 217]	0,041
Размер камня, мм / Gallstone size, mm	7,1 [3,2; 9,5]	3,8 [2,5; 7,4]	0,02	9 [8,5; 11,4]	8 [7; 8,3]	0,15
Стеатоз печени (эластография), dB Hepatic steatosis (elastography), dB	236 [187; 289]	202 [134; 231]	0,045	302 [278; 326]	233 [178; 267]	0,042

Согласно приведенным данным в обеих группах значения индексов фиброза были в пределах нормы до и после лечения, индекс стеатоза FLI достоверно снижался на фоне лечения в обеих группах, увеличивалась плотность печени по МСКТ (свидетельство регресса стеатоза), уменьшалась плотность камня. Это говорит об эффективном литолизе у пациентов 1-й группы и о положительной динамике метаболических процессов у пациентов 2-й группы за 6 мес. терапии Урсосаном форте.

Положительная динамика метаболических показателей в обеих группах коррелировала с эффективным литолизом желчных камней и регрессом стеатоза печени по данным неинвазивной диагностики. Корреляционный анализ показал, что стеатоз печени по данным эластографии прямо коррелировал с индексом коморбидности,

возрастом пациента, ИМТ, стадией фиброза и значением индекса FLI, размером камня (коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,3$). Размер камня прямо коррелировал с индексом коморбидности, индексом НОМА-IR, уровнем билирубина, ИМТ ($r \geq 0,3$). Это свидетельствует о необходимости ранней диагностики и лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ.

Полного литолиза удалось достигнуть у 23 (44,2%) человек из 1-й группы. Пациентам с положительной динамикой (уменьшение размера и плотности камня) рекомендовано продолжение терапии до 12 мес., пациентам с отсутствием динамики рекомендована плановая холецистэктомия. Во 2-й группе полного литолиза удалось достигнуть у 5 (17%) пациентов. Однако на фоне лечения наблюдалось снижение показателей плотности жел-

чи ($p < 0,05$), что является профилактикой дальнейшего камнеобразования. Улучшение показателей липидного обмена, регресс стеатоза печени по данным сывороточных тестов, эластографии предупреждает прогрессирование НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит, снижает риски метаболических нарушений.

Пациентам из 2-й группы в случае наличия клинических проявлений или осложненного течения ЖКБ (острый холецистит, холангит, острый панкреатит) была рекомендована холецистэктомия, а также курсовое лечение УДХК (Урсосан форте) для снижения литогенности желчи, коррекции нарушенных метаболических процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препаратов УДХК в качестве патогенетической терапии у пациентов при сочетании НАЖБП и ЖКБ целесообразно по многим причинам. УДХК является гидрофильной желчной кислотой. При ЖКБ эффекты УДХК направлены на снижение насыщения желчи холестерином за счет подавления его кишечной абсорбции и реабсорбции, угнетения синтеза холестерина в гепатоцитах и уменьшения его секреции в желчь. УДХК снижает всасывание гидрофобных эндогенных желчных кислот из тонкого кишечника, растворяет их соли и оказывает желчегонное действие. УДХК является препаратом плейотропного действия, что выражается в наличии системных эффектов в отношении гепатобилиарной системы и метаболизма в целом [16, 17]. В настоящее время известно, что препараты УДХК положительно влияют на липидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением уровня ЛПВП и снижением уровня ЛПНП. Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [15]. УДХК рассматривается в настоящее время как регулятор апоптоза, воспаления, фиброза, липидного и углеводного обмена, иммунных реакций, снижения канцерогенеза. Международное многоцентровое исследование УСПЕХ [16] показало, что монотерапия УДХК у пациентов с НАЖБП достоверно снижает гепатологические (биохимические показатели цитолиза и холестаза, снижение степени стеатоза и фиброза) и сердечно-сосудистые (снижение уровня ЛПНП, триглицеридов, повышение уровня ЛПВП, снижение толщины комплекса «интима-медиа») риски коморбидных пациентов с НАЖБП.

В нашем исследовании мы постарались изучить несколько практических вопросов лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ препаратом УДХК. В изученной когорте большинство (75% наблюдений) составили пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м². Увеличение плотности камней и частоты стеатоза печени во 2-й группе сопровождалось большей коморбидностью пациентов в плане метаболических заболеваний, что может указывать на отягощающее влияние коморбидности на течение ЖКБ и НАЖБП. Известно, что стеатоз печени и поджелудочной железы является фактором риска сердечно-сосудистой патологии, СД. Соответственно, ожирение, СД, дислипидемия сопровождают стеатозом печени и поджелудочной железы. Развитие фиброза печени при НАЖБП увеличивает риски развития СД, сердечно-сосудистых катастроф и уменьшает продолжительность жизни [3–10, 13, 14].

Результаты проведенного исследования показывают, что применение литолитической терапии возможно

в группе пациентов с размерами камня желчного пузыря до 10 мм и плотностью камня до 75 HU. Такие параметры имеют холестериновые единичные камни, занимающие не более 1/3 просвета желчного пузыря. Наши данные совпадают с данными проведенных ранее исследований, где также была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60% случаев [18]. В другом исследовании продемонстрировано полное растворение мелких камней (<5 мм) с помощью УДХК после 6 мес. (примерно 90% случаев). После полного растворения прием УДХК рекомендовалось продолжать еще 3 мес. [20]. Отсутствие динамики или минимальное изменение диаметра камня желчного пузыря в течение 6–12 мес. на фоне лечения УДХК является плохим прогностическим признаком с точки зрения эффективности для дальнейшего литолиза. Вероятность растворения камня большого размера (>20 мм в диаметре) или нескольких камней очень низкая (менее 40–50% после 1 года лечения) [20, 22].

Терапия препаратом УДХК позволяет не только провести литолиз, но и уменьшить литогенность желчи за счет влияния на метаболические процессы (улучшить показатели липидограммы, индекса НОМА-IR), снизить риски трансформации НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит (уменьшение цитолиза и холестаза), а также степень стеатоза печени и поджелудочной железы, снижая риск развития СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при ЖКБ в сочетании с НАЖБП чаще встречается такая коморбидная патология, как ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология, заболевания ЖКТ, которая отрицательно влияет на результативность литолиза при ЖКБ и ухудшает прогноз у данных пациентов. Увеличение плотности камней желчного пузыря ассоциировано с нарастанием стадии стеатоза и фиброза печени, формированием стеатогепатита и, как следствие, возможным увеличением кардиоваскулярных рисков. Медикаментозный литолиз у данных пациентов возможен на начальной стадии заболевания при наличии камней малых плотности и размеров. Уменьшение литогенности желчи даже без эффективного литолиза является профилактикой дальнейшего роста камней и осложнений ЖКБ. Полученные данные показывают положительную динамику в лечении стеатоза печени как предиктора нарушения липидного обмена и формирования ЖКБ и позволяют рассматривать УДХК в качестве патогенетической терапии пациентов с сочетанием ЖКБ и НАЖБП. ▲

Литература

- Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med.* 2005;3(3):223–228. DOI: 10.1370/afm.272.
- Chowdhury M.Z.I., Anik A.M., Farhana Z. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health.* 2018;18(1):308. DOI: 10.1186/s12889-018-5209-z.
- Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2). DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.

4. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Миронова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные. *Терапия*. 2019;5(3):55–59. DOI: 10.18565/therapy.2019.3.55-59.
5. Chen L.-Y., Qiao Q.-H., Zhang S.-C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
6. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(5):274–276. DOI: 10.1155/2011/356761.
7. Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S. et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med*. 2019;8(5):798. DOI: 10.3390/jcm8050708.
8. Lin I.-C., Yang Y.-W., Wu M.-F. et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. DOI: 10.1186/1471-2296-15-138.
9. Fairfield C.J., Wigmore S.J., Harrison E.M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):5830. DOI: 10.1038/s41598-019-42327-2.
10. Успенский Ю., Фоминых Ю., Соусова Я. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. *Врач*. 2018;29(12):3–8. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-01.
11. Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошилин В.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59–66. DOI: 10.17116/terarkh201688859-66.
12. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617–649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
14. Smelt A.H.M. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21–22): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003.
15. Буверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17–23. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–41. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
17. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. и др. 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
18. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Фортепринт; 2013.
19. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6–13. DOI: 10.1002/hep.510300108.
20. Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med*. 1982;97(3):351–356. DOI: 10.7326/0003-4819-97-3-351.
21. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):82–88. DOI: 10.17116/profmed20192202182.
22. Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2037. DOI: 10.1097/MD.0000000000002037.

References

- Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3(3):223–228. DOI: 10.1370/afm.272.
- Chowdhury M.Z.I., Anik A.M., Farhana Z. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health*. 2018;18(1):308. DOI: 10.1186/s12889-018-5209-z.
- Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Терапевтический архив*. 2022;94(2) (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Vasilieva I.N., Mironova E.D. The influence of the severity of metabolic disorders on the diameter of the stones in the gallbladder: clinical and instrumental and laboratory data. *Терапия*. 2019;5(3):55–59 (in Russ.).
- Chen L.-Y., Qiao Q.-H., Zhang S.-C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215–4220. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
- Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(5):274–276. DOI: 10.1155/2011/356761.
- Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S. et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med*. 2019;8(5):798. DOI: 10.3390/jcm8050708.
- Lin I.-C., Yang Y.-W., Wu M.-F. et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract*. 2014;15:138. DOI: 10.1186/1471-2296-15-138.
- Fairfield C.J., Wigmore S.J., Harrison E.M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):5830. DOI: 10.1038/s41598-019-42327-2.
- Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Sousova J.V. et al. Gastrointestinal manifestations of metabolic syndrome. *Врач*. 2018;29(12):3–8 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-12-01.
- Tkachev A.V., Tarasova G.N., Groshilin V.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatients in Rostov-on-Don: Regional results of the DIREG-2 study. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59–66 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688859-66.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617–649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
- Smelt A.H.M. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21–22): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003.
- Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):17–23 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D. et al. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.

18. Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Cholelithiasis. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: a guide for doctors. M.: Forteprint; 2013 (in Russ.).

19. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6–13. DOI: 10.1002/hep.510300108.

20. Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med*. 1982;97(3):351–356. DOI: 10.7326/0003-4819-97-3-351.

21. Drapkina O.N., Shepel R.N., Yakovenko E.P., Zyatenkova E.V. Non-invasive methods for detection of progressive fibrosis in patients with nonalcoholic fat liver disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(2):82–88 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed20192202182.

22. Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(50):e2037. DOI: 10.1097/MD.0000000000002037.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пирогова Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; руководитель центра гастроэнтерологии МЦ «Лотос»; 454007, Россия, г. Челябинск, пр-т Ленина, д. 17; ORCID iD 0000-0003-1278-3746.

Уфимцева Ирина Владимировна — врач-гастроэнтеролог ООО МЦ «Лотос»; 454007, Россия, г. Челябинск, пр-т Ленина, д. 17.

Контактная информация: Пирогова Ирина Юрьевна, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.04.2022.

Поступила после рецензирования 28.04.2022.

Принята в печать 27.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy of the South Ural State Medical University; 64, Voroskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; Head of the Center of Gastroenterology, Medical Center "Lotos" LLC; 17, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1278-3746.

Irina V. Ufimtseva — gastroenterologist, Medical Center "Lotos" LLC; 17, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation.

Contact information: Irina Yu. Pirogova, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.04.2022.

Revised 28.04.2022.

Accepted 27.05.2022.

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ

- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*

- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

УРСОСАН® ФОРТЕ

В форме таблеток в дозе **500 мг** БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ, Мультицентровое исследование УСПЕХ

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2021



WWW.URSOSAN.RU

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-221-226

Особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста

Ю.А. Кулыгина¹, М.Ф. Осипенко¹, Т.Ю. Аликина²¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия²ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона (БК) в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.

Материал и методы: в исследование было включено 13 пациентов с БК с поражением тонкой кишки. Состав кишечной микробиоты был проанализирован с помощью 16S секвенирования. 16S ДНК-библиотеки готовились аналогично. Всем больным был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для верификации СИБР на аппарате Gastro+ с использованием лактулозы. Положительный результат ВДТ свидетельствует о наличии СИБР.

Результаты исследования: по результатам ВДТ у 8 (61,5%) пациентов с БК с поражением тонкой кишки был диагностирован СИБР. Все пациенты с БК и наличием СИБР были женского пола (средний возраст составил 40,5 [34,5; 51,2] года). У 5 (38,5%) больных не был диагностирован СИБР, их средний возраст составил 32,4 [28,7; 36,5] года).

Исследование метагенома кишечных бактерий показало некоторые значимые различия состава микробиоты у пациентов с БК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР. У пациентов с БК с поражением тонкой кишки наличие СИБР было ассоциировано с большей частотой встречаемости бактерий рода *Chryseobacterium* ($p=0,045$), рода *Klebsiella* ($p=0,045$), операционной таксономической единицы (ОТЕ) *Phocaeocola* ($p=0,045$), ОТЕ *Enterobacteriaceae* ($p=0,045$), реже встречались порядок *Pasteurellales* ($p=0,031$), семейство *Peptoniphilaceae* ($p=0,023$), род *Solobacterium* ($p=0,002$), род *Haemophilus* ($p=0,031$), ОТЕ *Lachnospiraceae* ($p=0,045$), штаммы *Bifidobacterium* ($p=0,019$).

Заключение: выявлен таксономический сдвиг со снижением содержания *Firmicutes* и *Bifidobacterium* и увеличением содержания некоторых представителей *Proteobacteria* (в частности, рода *Klebsiella* и ОТЕ *Enterobacteriaceae*) при наличии СИБР у пациентов с БК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, микробиота, синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., Аликина Т.Ю. Особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):221–226. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-221-226.

Microbiota pattern in Crohn's disease depending on the presence of small intestinal bacterial overgrowth

Yu.A. Kulygina¹, M.F. Osipenko¹, T.Yu. Alikina²¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate microbiota in Crohn's disease depending on the presence/absence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

Patients and Methods: thirteen patients with Crohn's disease affecting the small intestine were enrolled. Gut microbiota composition was analyzed using the 16S rRNA gene sequencing. 16S rDNA clone libraries were generated similarly. All patients underwent lactulose hydrogen breath test using Gastroplus+ monitor to establish SIBO. A positive lactulose hydrogen breath test indicated SIBO.

Results: hydrogen breath test revealed SIBO in 8 patients with Crohn's disease affecting the small intestine (61.5%). All these patients were women (mean age 40.5 [34.5; 51.2] years). In 5 patients (mean age 32.4 [28.7; 36.5] years), SIBO was not detected. The metagenome analysis of intestinal bacteria identified certain significant differences in microbiota composition in patients with Crohn's disease depending on the presence/absence of SIBO. In Crohn's disease affecting the small intestine, SIBO was associated with greater occurrence of *Chryseobacterium* spp. ($p=0.045$), *Klebsiella* spp. ($p=0.045$), *Phocaeocola* operational taxonomic unit (OTU) ($p=0.045$), *Enterobacteriaceae* OTU ($p=0.045$), *Pasteurellales*. ($p=0.031$), *Peptoniphilaceae* ($p=0,023$), *Solobacterium* spp. ($p=0.002$), *Haemophilus* spp. ($p=0.031$), *Lachnospiraceae* OTU ($p=0.045$), and *Bifidobacterium* spp. ($p=0.019$).

Conclusions: a taxonomic shift with the reduction of *Firmicutes* and *Bifidobacterium* and increase of *Proteobacteria* (i.e., *Klebsiella* spp. and *Enterobacteriaceae* OTU) was revealed in patients with Crohn's disease and SIBO.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, microbiota, small intestinal bacterial overgrowth, hydrogen respiratory test.

FOR CITATION: Kulygina Yu.A., Osipenko M.F., Alikina T.Yu. Microbiota pattern in Crohn's disease depending on the presence of small intestinal bacterial overgrowth. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):221–226 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-221-226.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа воспалительных заболеваний, опосредованных нарушениями иммунной системы и поражающих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1–3]. Этиология ВЗК до сих пор остается не полностью изученной. Одна из ведущих гипотез связывает возникновение ВЗК с сочетанным влиянием генетических факторов, иммунной дисрегуляции и экологических триггеров [3–6]. В настоящее время общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) [1, 7–9] идентифицировали более 230 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с ВЗК. Большинство из этих генетических полиморфизмов восприимчивости к ВЗК связаны с барьерной функцией слизистой оболочки хозяина и участвуют во взаимодействиях хозяина и микробиома [1, 10, 11]. Изменения микробиома кишечника необходимы для запуска хронического воспаления [1, 5, 6, 12, 13]. Генетическим локусом риска, имеющим наиболее сильную ассоциацию с болезнью Крона (БК), является NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), который кодирует рецептор распознавания и играет ключевую роль в иммунном ответе «хозяин — микроб» [1, 14, 15]. Он связывает мурамилдипептид (MDP) — часть пептидогликана бактериальной клеточной стенки. После связывания сборка олигомера NOD2 индуцирует активацию ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы и, следовательно, транскрипцию воспалительных цитокинов. Нарушенный ответ NOD2 на изменения микробиома может способствовать нарушениям гомеостаза между иммунной системой хозяина и микробиомом, что приводит к повышенному риску развития ВЗК [1, 16].

К особенностям кишечного микробиома при ВЗК относят: уменьшение количества видов *Firmicutes* (*Clostridium cluster IX* и *IV*), связанных со снижением количества короткоцепочечных жирных кислот, из которых бутират обладает способностью ингибировать провоспалительные цитокины; снижение содержания *Faecalibacterium prausnitzii*, введение которого оказывает противовоспалительное действие; уменьшение количества видов *Bacteroides*, включая «пространственную реорганизацию» его видов и повышение бактериальной адгезии; уменьшение количества видов *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus* и увеличение частоты *Ruminococcus gnavus*; снижение количества видов *Roseburia hominis*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Akkermansia*; чрезмерный рост сульфатредуцирующих видов бактерий (*Desulfovibrio spp.*), особенно у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и паучитом [17].

Одним из вариантов нарушения микробиома является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса [3, 18].

Данных о взаимосвязях СИБР с ВЗК немного. P. Rutgeerts et al. [19] впервые озвучили эту проблему у пациентов с БК тонкой кишки в 1981 г. По данным нескольких опубликованных исследований [4, 20], частота СИБР при БК в среднем составляет около 25%. При БК избыточный бактериальный рост может вызывать нарушения сли-

зистой оболочки тонкой кишки с последующими дефектами щеточной каймы и деконъюгацией желчных солей, иногда вызывая или усугубляя мальабсорбцию жира, дефицит микроэлементов, анемию и потерю веса [21]. Согласно результатам исследования J. Klaus et al. [22] СИБР может имитировать обострение БК, включая увеличение частоты дефекаций и потерю массы тела.

Цель исследования: оценить особенности микробиоты у больных БК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР в тонкой кишке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 13 больных БК с поражением тонкой кишки, у которых был проанализирован состав кишечной микробиоты с помощью 16S секвенирования в ЦКП «Геномика» (ИХБФМ СО РАН). 16S ДНК-библиотеки готовились аналогично.

Всем больным был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для верификации СИБР на аппарате Gastro+ с использованием лактулозы. При проведении теста пациентам после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе давали выпить лактулозу в дозе 15 мл (10 г), растворенную в 200 мл воды. Измерение концентрации водорода (H₂) в выдыхаемом воздухе проводилось натошак, через 15, 30, 60, 90 и 120 мин. Североамериканский консенсус определяет рост H₂ ≥ 20 частей на 1 млн (ppm) от исходного уровня в течение 90 мин после приема субстрата как положительный результат [23]. Положительный результат ВДТ свидетельствует о наличии СИБР.

Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 RStudio, Inc., США). Deskриптивные характеристики представлены как медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) для числовых данных, процент для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна — Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, т. е. различие считалось статистически значимым, если p<0,05. Биоинформатический анализ микробиоты проводился с помощью UPARSE скриптов, с использованием Usearch v10.0.240. Биоинформатическая обработка включала перекрывание парных рядов, фильтрацию по качеству и длине, учет одинаковых последовательностей, отбрасывание синглтонов, удаление химер и получение операционных таксономических единиц (OTE) с помощью алгоритма кластеризации UPARSE/UNOISE. Таксономическая принадлежность последовательностей OTE определялась с помощью SINTAX.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 8 (61,5%) больных из 13 был диагностирован СИБР по результатам ВДТ. Все больные с БК и наличием СИБР были женского пола, их средний возраст составил 40,5 [34,5; 51,2] года. У 5 (38,5%) больных СИБР не был диагностирован, их средний возраст — 32,4 [28,7; 36,5] года).

Исследование метагенома кишечных бактерий показало некоторые значимые различия состава микробиоты у больных БК в зависимости от наличия или отсутствия

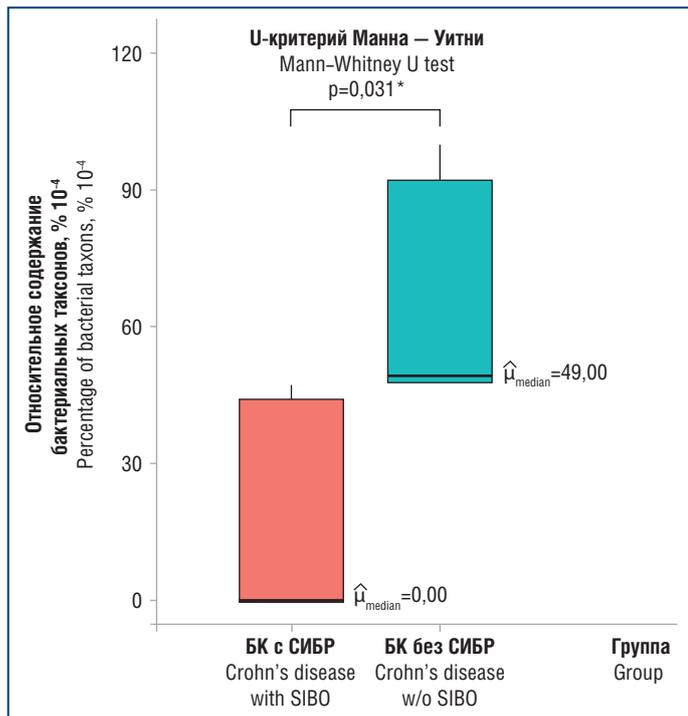


Рис. 1. Относительное содержание бактериальных таксонов семейства *Pasteurellaceae* у пациентов с БК и СИБР и без СИБР

Fig. 1. A percentage of *Pasteurellaceae* bacterial taxa in patients with Crohn's disease with/without SIBO

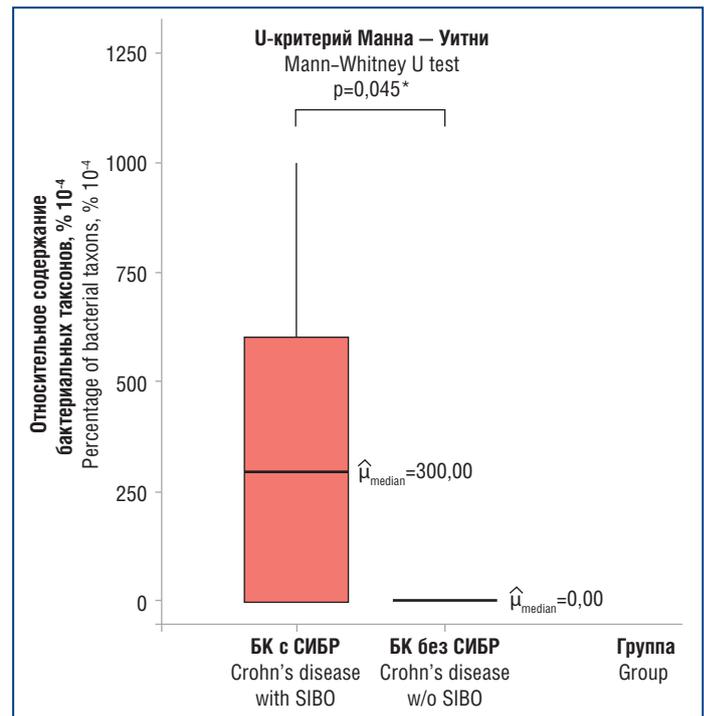


Рис. 2. Относительное содержание бактериальных таксонов рода *Klebsiella* у пациентов с БК и СИБР и без СИБР

Fig. 2. A percentage of *Klebsiella* bacterial taxa in patients with Crohn's disease with/without SIBO

СИБР. Так, порядок *Pasteurellales*, относящийся к фило типу *Proteobacteria*, достоверно реже встречается у пациентов с БК и СИБР (рис. 1).

Была выявлена значимая разница среди нескольких бактериальных семейств у больных БК с СИБР по сравнению с пациентами с БК без СИБР. Семейство бактерий *Peptoniphilaceae*, относящееся к классу *Clostridia* (тип *Firmicutes*), реже встречается у больных с БК и СИБР ($p=0,023$). Так как семейство *Pasteurellaceae* является единственным представителем рода *Pasteurellales*, то оно также достоверно реже встречается у больных с БК и СИБР ($p=0,031$).

Ряд исследований [1, 4, 13, 24] задокументировали различия в составе микробиоты кишечника между пациентами с ВЗК и здоровыми людьми, особенно в отношении микробного разнообразия и относительного обилия конкретных бактериальных таксонов. Описаны как экспансия потенциальных патогенов, так и глобальные изменения состава (т. е. увеличение или уменьшение численности) индикаторных видов [4, 13]. Результаты исследований [1, 24], направленных на характеристику микробиоты пациентов, страдающих ВЗК, описывают снижение содержания специфических таксонов, включая *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, *Lactobacillus* и *Eubacterium*. Также описывается таксономический сдвиг с относительным увеличением содержания *Enterobacteria*, включая *Escherichia coli* и *Fusobacterium*. M. Joosens et al. [25] наблюдали у пациентов с БК увеличение содержания *Ruminococcus gnavus* и снижение содержания *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister invisus*, *Faecalibacterium prausnitzii* наряду с неопределенным членом кластера *Clostridium XIVa*. В целом существует консенсус в отношении сокращения общего числа видов и уменьшения разнообразия микробиоты при ВЗК [26].

При сравнении групп больных по микробным родам выявлены некоторые различия. Так, род бактерий *Chryseobacterium* достоверно чаще встречается среди больных с БК и СИБР ($p=0,045$). *Chryseobacterium* представляют собой грамотрицательные бактерии палочковидной формы, относящиеся к фило типу *Bacteroidetes*. Наиболее распространенными клиническими проявлениями инфицирования бактериями рода *Chryseobacterium* являются пневмония, бактериемия, целлюлит, хирургические раневые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, глазные инфекции, менингит вследствие шунтирования центральной нервной системы, перитонит вследствие перитонеального катетерного диализа, внутрибрюшные и другие катетерные инфекции [27, 28].

Также чаще у пациентов с БК и СИБР в кале встречался род *Klebsiella* ($p=0,045$), относящийся к *Proteobacteria* (рис. 2). В настоящее время широко обсуждается роль *Klebsiella* в патогенезе ВЗК. Существующие исследования показали, что микробы рода *Klebsiella* были выделены из образцов толстой кишки более чем у 25% больных БК и что рецидивы заболевания у больных БК были связаны с клебсиеллезным колитом [29, 30]. Также повышенные уровни антител к *Klebsiella* и иерсинии наблюдались у больных БК и ЯК по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля [31, 32]. Было обнаружено, что класс-специфические антитела против микробов *Klebsiella* и кросс-реактивного коллагена типов I, II, III, IV и V значительно повышены у больных в ранних и запущенных случаях БК по сравнению со здоровыми испытуемыми. Согласно данным литературы [32, 33] образцы сыворотки крови больных БК показали положительную корреляцию между уровнем антител к *Klebsiella* и типами коллагена I, III и IV.

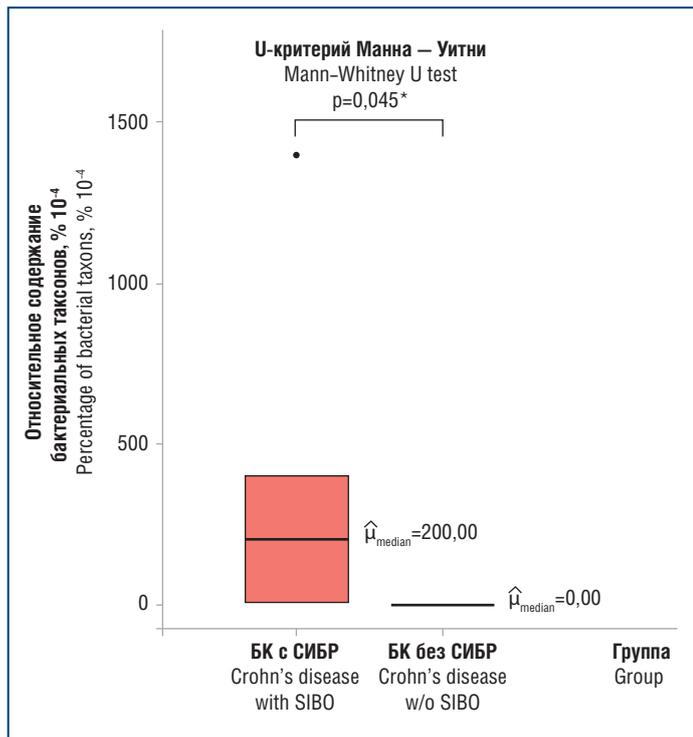


Рис. 3. Относительное содержание бактериальных таксонов ОТЕ *Enterobacteriaceae* у пациентов с БК и СИБР и без СИБР

Fig. 3. A percentage of *Enterobacteriaceae* OTU bacterial taxa in patients with Crohn's disease with/without SIBO

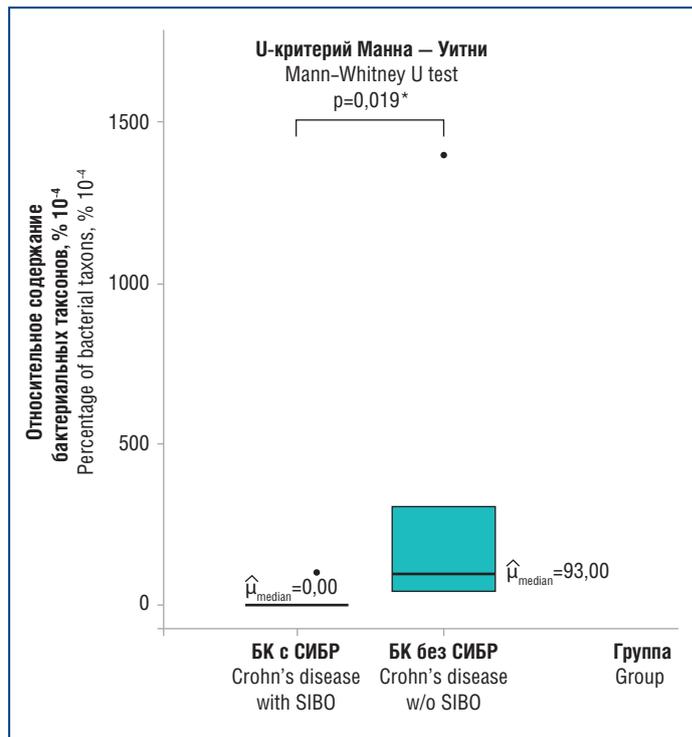


Рис. 4. Относительное содержание бактериальных таксонов ОТЕ рода *Bifidobacterium* у пациентов с БК и СИБР и без СИБР

Fig. 4. A percentage of *Bifidobacterium* OTU bacterial taxa in patients with Crohn's disease with/without SIBO

Род *Solobacterium* у пациентов с БК и СИБР встречается реже ($p=0,002$), чем у больных БК без СИБР. *Solobacterium* — грамположительный облигатный анаэробный род из семейства *Erysipelotrichidae* с одним известным видом (*Solobacterium moorei*), относящийся к *Firmicutes*. Было обнаружено, что этот род является частью микробиома слюны.

Также достоверно ниже частота встречаемости рода *Haemophilus* у пациентов с БК и СИБР ($p=0,031$). *Haemophilus* выделяются при синдроме раздраженного кишечника с диареей, эзофагите, пищеводе Барретта, бронхиальной астме [34]. Род *Haemophilus* входит в семейство *Pasteurellaceae*, флотип *Proteobacteria*.

В процессе биоинформатической обработки были получены различия групп больных по ОТЕ. Так, у пациентов с БК и СИБР в образцах кала ОТЕ *Phocaecola* выявляется значимо чаще по сравнению с больными без СИБР ($p=0,045$). ОТЕ *Phocaecola* является единственным представителем рода *Phocaecicola*, относится к *Bacteroidetes* [35]. Бактерия была охарактеризована относительно недавно, в 2007 г., в микробиологической лаборатории France's University Hospital La Timone.

В образцах кала пациентов с БК и СИБР обнаружены ОТЕ *Enterobacteriaceae* ($p=0,045$) (рис. 3). *Enterobacteriaceae* — это семейство граммотрицательных палочек, в которое входят кишечная палочка, эшерихии, гафнии, клебсиеллы, иерсинии, шигеллы и сальмонеллы, протеи, энтеробактер и другие роды бактерий. Семейство *Enterobacteriaceae* входит в состав *Proteobacteria*. Недавно опубликованное исследование [36] микробиоты у 447 детей с БК выявило повышение содержания *Enterobacteriaceae* по сравнению с контрольной группой,

в которую был включен 221 ребенок без ВЗК, но с диареей и абдоминальной болью.

ОТЕ *Lachnospiraceae* достоверно реже встречаются у пациентов с БК и СИБР ($p=0,045$). *Lachnospiraceae* представляют собой семейство анаэробных спорообразующих бактерий, относящееся к *Firmicutes*. Эти бактерии являются одними из самых распространенных таксонов кишечной микробиоты человека. Члены этой семьи могут защитить человека от рака толстой кишки путем производства масляной кислоты [37, 38].

Штаммы *Bifidobacterium* встречались у пациентов с БК и СИБР значимо реже, чем у пациентов без СИБР ($p=0,019$) (рис. 4). Все представители рода *Bifidobacterium* — грамположительные, неподвижные, неспорообразующие, не образующие в процессе жизнедеятельности газы, анаэробные (однако некоторые виды могут быть аэротолерантными), каталазоотрицательные (кроме *Bifidobacterium indicum* и *Bifidobacterium asteroides*), сахаролитические микроорганизмы, входящие в состав *Actinobacteria*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные ранее исследования демонстрируют значимые изменения метагенома кишечных бактерий. В нашем исследовании был выявлен таксономический сдвиг со снижением содержания *Firmicutes* и *Bifidobacterium* и увеличением содержания некоторых представителей *Proteobacteria* (в частности, рода *Klebsiella* и ОТЕ *Enterobacteriaceae*) при наличии СИБР у больных БК. У пациентов с БК с поражением тонкой кишки наличие СИБР ассоциировано с достоверно большей частотой встречаемости бактерий рода *Chryseobacterium*, рода

Klebsiella, ОТЕ *Phocaecola*, ОТЕ *Enterobacteriaceae*, достоверно реже встречались порядок *Pasteurellales*, семейство *Peptoniphilaceae*, род *Solobacterium*, род *Haemophilus*, ОТЕ *Lachnospiracea* и штаммы *Bifidobacterium*. Выявленные изменения могут способствовать более персонализированному подходу к лечению пациентов с БК.

Литература / References

- Mentella M.C., Scaldaferrri F., Pizzoferrato M. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
- Кульгина Ю.А., Макарова Ю.В., Опре А.Е. и др. Частота синдрома избыточного бактериального роста у больных разных гастроэнтерологических групп. *J Siberian Medical Sciences*. 2014;3:68. [Kulygina Y.A., Makarova Y.V., Opre A.E. et al. Frequency of bacterial overgrowth syndrome in patients of different gastroenterological groups. *J Siberian Medical Sciences*. 2014;3:68 (in Russ.)].
- Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кульгина Ю.А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. *Медицинский совет*. 2016;9:70–74. [Osipenko M.F., Skalinskaya M.I., Kulygina Y.A. et al. What we know about bacterial overgrowth syndrome. *Medical Council*. 2016;9:70–74 (in Russ.)].
- Dixon L.J., Kabi A., Nickerson K.P., McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:912–922. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000289.
- Фадеева Н.А., Артыкова Г.Б., Филимонов А.Ю. и др. Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(14):58–65. [Fadeeva N.A., Artycova G.B., Filimonova A.Y. et al. Difficulties of differential diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(14):58–65 (in Russ.)].
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А. и др. Факторы риска и сопутствующая патология у больных воспалительными заболеваниями кишечника в городе Омске и Омской области. Свидетельство о регистрации базы данных 2021621160, 01.06.2021. Заявка № 2021621008 от 24.05.2021. [Bikbavova G.R., Livzan M.A., Shmurygina E.A. et al. Risk factors and concomitant pathology in patients with inflammatory bowel diseases in the city of Omsk and the Omsk region. Certificate of registration of the database 2021621160, 01.06.2021. Request № 2021621008, 24.05.2021 (in Russ.)].
- Turpin W., Goethel A., Bedrani L., Croitoru M.K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1133–1148. DOI: 10.1093/ibd/izy085.
- De Lange K.M., Motesian L., Lee J.C. et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017;49:256–261. DOI: 10.1038/ng.3760.
- Luo Y., de Lange K.M., Jostins L. et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet*. 2017;49:186–192. DOI: 10.1038/ng.3761.
- Dheer R., Santaolalla R., Davies J.M. et al. Intestinal Epithelial Toll-Like Receptor 4 Signaling Affects Epithelial Function and Colonic Microbiota and Promotes a Risk for Transmissible Colitis. *Infect Immun*. 2016;84:798–810. DOI: 10.1128/IAI.01374-15.
- McGovern D.P.B., Jones M.R., Taylor K.D. et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19:3468–3476. DOI: 10.1093/hmg/ddq248.
- Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: Current and therapeutic insights. *J Inflamm Res*. 2017;10:63–73. DOI: 10.2147/JIR.S116088.
- Сильвестрова С.Ю., Князев О.В., Беляков Н.И. Особенности микробного метаболизма в толстой кишке у больных язвенным колитом и болезнью Крона. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(1):62. [Selvestrova S.U., Knyazev O.V., Belyakov N.I. Features of microbial metabolism in the colon in patients with ulcerative colitis and Crohn disease. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018;7(1):62 (in Russ.)].
- Rosenstiel P., Fantini M., Bräutigam K. et al. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003;124:1001–1009. DOI: 10.1053/gast.2003.50157.
- Zanello G., Goethel A., Forster K. et al. Nod2 activates NF-kB in CD4+ T cells but its expression is dispensable for T cell-induced colitis. *PLoS ONE*. 2013;8:2623. DOI: 10.1371/journal.pone.0082623.
- Philpott D.J., Sorbara M.T., Robertson S.J. et al. NOD proteins: Regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:9–23. DOI: 10.1038/nri3565.
- Haberman Y. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response. *Nat Commun*. 2019;10:38. DOI: 10.1038/s41467-018-07841-3.
- Pimente M. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;2:165–178. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501.
- Rutgeerts P., Ghooys Y., Vantrappen G., Eyssen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*. 1981;11(3):199–206. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1981.tb01841.x. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1981.tb01841.x.
- Sánchez-Montes C., Ortiz V., Bastida G. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):3999–4003. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13999.
- Bertges E.R., Fonseca J.M., Chebli. Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease: a retrospective study at a referral center. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(3):283–288. DOI: 10.1590/s0004-2803.202000000-64.
- Jochen K., Ulrike S., Guido A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:61. DOI: 10.1186/1471-230X-9-61. DOI: 10.1186/1471-230X-9-61.
- Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome — An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664.
- Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780–13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104.
- Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60:631–637. DOI: 10.1136/gut.2010.223263.
- Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E. et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae*. *Cell Host Microbe*. 2007;2:119–129. DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
- Mukerji R., Kakarala R., Smith S.J., Kusz H.G. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:22–25. DOI: 10.1136/bcr-2016-214486.
- Afshar M., Nobakht E., Lew S.Q. *Chryseobacterium indologenes* peritonitis in peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:98–100. DOI: 10.1136/bcr-2013-009410.
- Höring E., Göpfert D., Schröter G., von Gaisberg U. Frequency and spectrum of microorganisms isolated from biopsy specimens in chronic colitis. *Endoscopy*. 1991;23(6):325–327. DOI: 10.1055/s-2007-1010707.
- Plessier A., Cosnes J., Gendre J.P., Beaugerie L. Intercurrent *Klebsiella oxytoca* colitis in a patient with Crohn's disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2002;26(8–9):799–800.
- Ibbotson J.P., Pease P.E., Allan R.A. Serological studies in Crohn's disease. *Europ J Clin Microbiol*. 1987;6(3):286–290. DOI: 10.1007/BF02017614.
- Rashid T., Wilson C., Ebringer A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, *Klebsiella*, and starch consumption. *Clin Dev Immunol*. 2013;3:1–9. DOI: 10.1155/2013/872632.
- Tiwana H., Natt R.S., Benitez-Brito R. et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and *Klebsiella pneumoniae* in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2001;40(1):15–23. DOI: 10.1093/rheumatology/40.1.15.
- Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):116–125. [Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., et al. Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):116–125 (in Russ.)].

35. Roux V., Robert C., Raoult D. Non-contiguous finished genome sequence of *Phocaeicola abscessus* type strain 7401987(T). *Stand Genomic Sci.* 2013;9(2):351–358. DOI: 10.4056/sigs.4428244.
36. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
37. Meehan C.J., Beiko R.G. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome Biol Evol.* 2014;6(3):703–713. DOI: 10.1093/gbe/evu050.
38. Ai D., Pan H., Li X. et al. Identifying Gut Microbiota Associated With Colorectal Cancer Using a Zero-Inflated Lognormal Model. *Front Microbiol.* 2019;10:826. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00826.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кулыгина Юлия Александровна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630005, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-4202-9130.

Осипенко Марина Федоровна — заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630005, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9696-1302.

Аликина Татьяна Юрьевна — младший научный сотрудник ИХБФМ СО РАН; 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, д. 8; ORCID iD 0000-0003-2289-321X.

Контактная информация: Кулыгина Юлия Александровна, e-mail: yu_blinova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.03.2022.

Поступила после рецензирования 19.04.2022.

Принята в печать 18.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya A. Kulygina — assistant of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4202-9130.

Marina F. Osipenko — Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9696-1302.

Tatyana Yu. Alikina — junior researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS; 8, Academician Lavrentev str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2289-321X.

Contact information: Yuliya A. Kulygina, e-mail: yu_blinova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.03.2022.

Revised 19.04.2022.

Accepted 18.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231

Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Л.М. Купкенова¹, Н.Г. Шамсутдинова¹, А.Х. Одинцова², Н.А. Черемина²,
Д.Г. Исхакова³, Д.И. Абдулганиева¹

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

²ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

³ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка наличия и течения постковидного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также изучение течения ВЗК в постковидном периоде.

Материал и методы: в исследование последовательно было включено 125 пациентов с диагнозами «болезнь Крона» (БК) и «язвенный колит» (ЯК), перенесших COVID-19. Оценка наличия постковидного синдрома проводилась через 3, 6, 9 или 12 мес. после перенесенного острого COVID-19. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), для оценки депрессии — шкала Гамильтона, для диагностики астенического состояния — Шкала астенического состояния, для исследования выраженности когнитивных нарушений — Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Также оценивали характер течения ВЗК.

Результаты исследования: диагноз ЯК был выставлен 81 (64,8%) пациенту, БК — 44 (35,2%) пациентам. Средний возраст пациентов составил 41,8±14,5 года, мужчин было 68 (54,4%), женщин — 57 (45,6%). При заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 мес. после перенесенного COVID-19 наиболее часто пациенты отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения — 47,8% пациентов, одышку, снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель и боли в суставах — 34,7% пациентов. Таким образом, постковидные проявления встречались примерно у 47,8% пациентов с ВЗК. Нарастание жалоб, характерных для постковидного синдрома, было отмечено через 6 мес. после COVID-19. Через 9 и 12 мес. частота жалоб начинала снижаться. При анализе жалоб, связанных с астенией, когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией, была отмечена тенденция к максимальному количеству нарушений также через 6 мес. после перенесенного COVID-19. Проанализировав активность ВЗК у пациентов до, во время и после перенесенного COVID-19 через 3, 6, 9 или 12 мес., авторы выявили, что наибольшее количество пациентов с обострением ВЗК было через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

Выводы: у 47,8% пациентов с ВЗК выявлены жалобы, характерные для постковидного синдрома, которые сохранялись до 12 мес. после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречалась астения. Некоторые жалобы нарастали через 6 мес. Частота обострения ВЗК достигала максимального значения также через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, тревога, депрессия, когнитивные нарушения, астения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Купкенова Л.М., Шамсутдинова Н.Г., Одинцова А.Х. и др. Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(5):227–231. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231.

Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases

L.M. Kupkenova¹, N.G. Shamsutdinova¹, A.Kh. Odintsova², N.A. Cheremina², D.G. Iskhakova³,
D.I. Abdulganieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

³City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the presence and course of postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases (IBD), as well as to study the IBD course in the postcovid period.

Patients and Methods: 125 patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in the postcovid period were sequentially included in the study. Assessment of the postcovid syndrome was conducted 3, 6, 9 or 12 months after acute period of COVID-19. A questionnaire included in an in-depth medical check-up for citizens who have experienced COVID-19 was used to identify the clinical symptoms of postcovid syndrome. The article presents the results of the following scales: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) — to identify and evaluate the severity of depression and anxiety, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) — to evaluate depression, Asthenic State Scale (ASS) — to diagnose asthenic condition, Mini Mental State Examination (MMSE) — to study the severity of cognitive disorder. The nature of the IBD course and the change in therapy were also evaluated.

Results: 81 (64.8%) patients were diagnosed with CD, and 44 (35.2%) — with UC. The mean age of patients was 41.8±14.5 years, of which 68 (54.4%) were male, 57 (45.6%) — female. When filling up the questionnaire of the in-depth medical check-up 3 months after COVID-19, 47.8% of patients most commonly noted fatigue, and/or muscle pain, and/or headaches, and/or dysautonomia, and/or cognitive disorder, while 34.7% of patients — dyspnea, reduced exercise tolerance and/or chronic cough, and joint pain. Thus, postcovid manifestations occurred in approx. 47.8% of patients with

IBD. An increase of complaints frequency, characteristic of postcovid syndrome, was noted by the 6th month after COVID-19. By the 9th and 12th month, the frequency of complaints decreased. When analyzing complaints related to asthenia, cognitive disorder, anxiety and depression, there was a tendency to the maximum number of disorders 6 months after COVID-19. Studying the activity in patients with IBD before, during and after COVID-19 (after 3, 6, 9 or 12 months), it was noted that the largest number of patients with acute IBD was 6 months after COVID-19.

Conclusions: 47% of patients with IBD had complaints characteristic of postcovid syndrome, which persisted up to 12 months after COVID-19. Asthenia was the most common. Several complaints were increasing by the 6th month. IBD exacerbation rate reached its maximum value also by the 6th month after COVID-19.

KEYWORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, new coronavirus infection, COVID-19, postcovid syndrome, anxiety, depression, cognitive disorder, asthenia.

FOR CITATION: Kupkenova L.M., Shamsutdinova N.G., Odintsova A.Kh. et al. Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):227–231 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231.

ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, подозрением на коронавирусную инфекцию обычно через 3 мес. после начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [1]. В настоящее время доказано негативное влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что постковидный синдром может развиваться вне зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19. Как и острый COVID-19, постковидный синдром может поражать многие системы, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и опорно-двигательную, центральную и периферическую нервную систему и др. Проявления постковидного синдрома клинически разнообразны и, как предполагается, вызваны несколькими механизмами: прямым повреждением органов или тканей во время затяжного течения болезни, стойкой иммунной активацией и вирусной персистенцией. Однако в настоящее время неясными остаются вопросы относительно распространенности, особенностей клинических проявлений, тяжести постковидного синдрома у пациентов с имеющимися воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [2, 3].

Цель исследования: оценка наличия и течения постковидного синдрома у пациентов с ВЗК, а также изучение течения ВЗК в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов с диагнозами «болезнь Крона» (БК) и «язвенный колит» (ЯК), а также с COVID-19, наблюдавшихся в двух временных инфекционных госпиталях г. Казани (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» и ГАУЗ «ГКБ № 7») и амбулаторно с апреля 2020 г. по май 2022 г. Исследование получило одобрение локального этического комитета при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 5 от 24 мая 2022 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие.

Пациентов включали последовательно. Часть пациентов с ВЗК в анамнезе были включены в исследование в период пребывания во временном инфекционном госпитале, где проходили лечение по поводу COVID-19 (затем наблюдались амбулаторно). Другие пациенты включались в исследование при обращении за помощью к гастроэнтерологу по поводу ВЗК, если в анамнезе у них выявляли перенесенный COVID-19, подтвержденный данными медицинской документации.

Критерии включения: ранее установленный диагноз БК или ЯК в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых пациентов с ЯК и БК [4, 5]. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии со временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [6].

Критерии невключения: беременность, отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, возраст менее 18 и более 95 лет.

Всем пациентам проводились клиническое обследование, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включая ПЦР-тест на SARS-CoV-2. Пациентам с клиническими признаками среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 проводилась компьютерная томография (КТ) легких. Развитие дыхательной недостаточности фиксировали при сатурации менее 94% [6].

Оценка наличия постковидного синдрома проводилась через 3, 6, 9 или 12 мес. после перенесенного острого COVID-19. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19 [7]. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8], для оценки депрессии — шкала Гамильтона [9], для диагностики астенического состояния — Шкала астенического состояния (ШАС) [10], для исследования выраженности когнитивных нарушений — Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [11]. Также мы оценивали характер течения ВЗК через 3, 6, 9 или 12 мес. после перенесенного COVID-19.

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor version 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты.

Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 . Если хотя бы в одной из сравниваемых групп число случаев было меньше 5, применяли точный (двусторонний) критерий Фишера. Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 125 пациентов. Диагноз ЯК был выставлен 81 (64,8%) пациенту, БК — 44 (35,2%) пациентам. Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 14,5$ года, муж-

чин было 68 (54,4%), женщин — 57 (45,6%). Средняя длительность ЯК составила $6,7 \pm 4,1$ года, БК — $7,5 \pm 5,1$ года.

На момент дебюта COVID-19 ремиссия наблюдалась у 70 (56%), обострение — у 55 (44%) пациентов. 5-аминосалициловую кислоту принимали 54 (43,2%) пациента, системные стероиды (преднизолон) — 24 (19,2%), иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат) — 19 (15,2%), биологическую терапию и малые молекулы — 23 (18,4%) (инфликсимаб — 8 (34,8%), цертолизумаб — 6 (26,1%), голимумаб — 1 (4,3%), ведолизумаб — 3 (13,0%), тофацитиниб — 2 (8,7%), адалимумаб — 3 (13,0%).

Четверть пациентов — 33 (26,4%) — имели по крайней мере одну сопутствующую патологию помимо ВЗК. Наиболее распространенными были: избыточная масса тела и ожирение — 29 (23,2%) наблюдений, гипертоническая болезнь — 14 (11,2%), в том числе в сочетании с ИБС и нарушениями ритма сердца — 5 (4,0%), сахарный диабет — 7 (5,6%), ХОБЛ — 2 (1,6%) случая, состояние после удаления правой доли легкого по поводу аспергилломы — 1 (0,8%), хроническая болезнь почек — 1 (0,8%) случаев.

У 98 (78,4%) пациентов наблюдался COVID-19 легкой степени тяжести, у 22 (17,6%) — средней степени, у 5 (4,0%) — тяжелой степени. Средняя длительность госпитализации составила 27,2 [9,2; 41,4] дня. Мы детализировали жалобы в дебюте COVID-19. Наиболее часто встречались: общая слабость — 91 (72,8%), диссомия/дисгевзия — 91 (72,8%), диарея — 83 (66,4%), лихорадка — 76 (60,8%), кашель — 68 (54,4%), кровь в стуле — 58 (46,4%), дискомфорт в брюшной полости — 33 (26,4%), боль в грудной клетке — 20 (16%), одышка — 16 (12,8%) и тошнота — 8 (6,4%) случаев.

Таким образом, было выявлено, что для пациентов с ВЗК в дебюте COVID-19 была характерна высокая частота общей слабости, диссомии/дисгевзии, лихорадки, респираторных и желудочно-кишечных симптомов.

Показания к проведению КТ были у 36 пациентов. Стадия КТ-0 выявлена у 5 (13,9%) пациентов, КТ-1 —

у 18 (50%), КТ-2 — у 7 (19,4%), КТ-3 — у 1 (2,8%), КТ-4 — у 5 (13,9%). Пять пациентов находились в отделении интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких.

Во время динамического наблюдения за пациентами при заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 мес. после перенесенного COVID-19 наиболее часто пациенты отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дисавтономию, и/или когнитивные нарушения, что являлось отражением функциональных нарушений регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов, и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга — 47,8% пациентов. Также наиболее частыми жалобами были одышка, снижение переносимости физической нагрузки, хронический кашель и боли в суставах — 34,7% пациентов. Таким образом, постковидные проявления встречались у 47,8% пациентов с ВЗК. Нарастание жалоб, характерных для постковидного синдрома, было отмечено через 6 мес. после COVID-19. Через 9, 12 мес. частота жалоб начинала снижаться (табл. 1).

При анализе жалоб, связанных с когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией, отмечена тенденция к максимальному количеству нарушений также через 6 мес. после перенесенного COVID-19 (табл. 2).

Проанализировав активность ВЗК у пациентов до, во время и после COVID-19 через 3, 6, 9 или 12 мес., мы выявили, что максимальное количество пациентов с обострением ВЗК было через 6 мес. после перенесенного COVID-19 (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что примерно у 10–40% пациентов после перенесенного COVID-19 развивался

Таблица 1. Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с ВЗК в динамике

Table 1. Tendency of the incidence of postcovid syndrome in patients with IBD

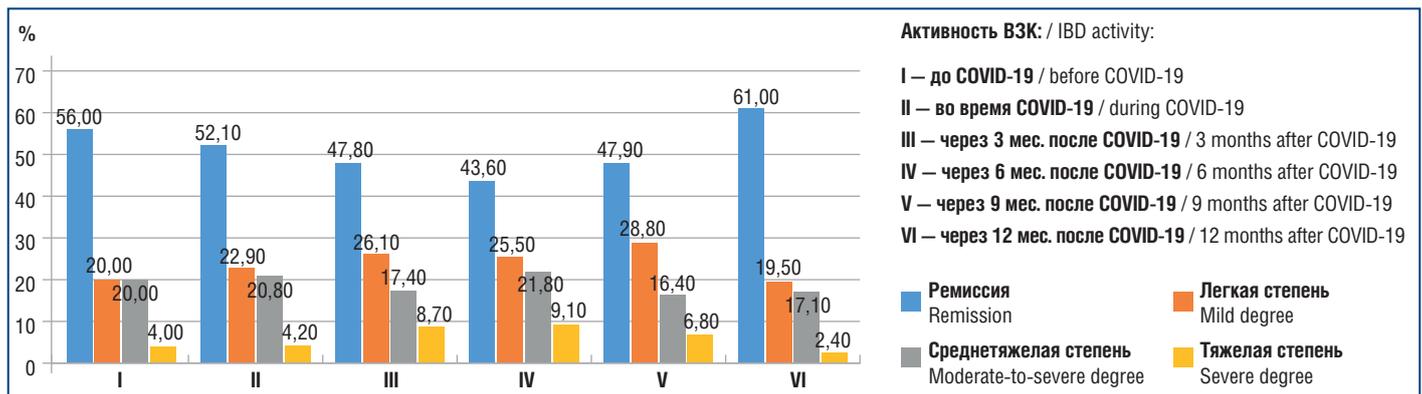
Жалоба Complaint	Через 3 мес. After 3 months (n=23)	Через 6 мес. After 6 months (n=55)	Через 9 мес. After 9 months (n=73)	Через 12 мес. After 12 months (n=41)
Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель / Dyspnea and reduced exercise tolerance and/or chronic cough	8 (34,7%)	21 (38,2%)*	26 (35,6%)	7 (17,1%)
Боли в груди, и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей Chest pain and/or heartbeat, and/or lower limb edema	6 (26,1%)	12 (21,8%)	11 (15,1%)	3 (7,3%)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения / Fatigue, and/or muscle pain, and/or headache, and/or dysautonomia, and/or cognitive disorder	11 (47,8%)	35 (63,6%)	33 (45,2%)**	18 (43,9%)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19 Unstable course of diabetes mellitus (previously stable) or detection of diabetes mellitus after COVID-19	1 (4,3%)	2 (3,6%)	1 (1,4%)	1 (2,4%)
Выпадение волос или появление кожной сыпи / Hair loss or skin rash	3 (13,0%)	30 (54,5%)*	37 (50,7%)	13 (31,7%)
Боль в суставах / Joint pain	8 (34,7%)	30 (54,5%)	33 (45,2%)	9 (21,9%***)
Потеря вкуса и/или обоняния / Loss of taste and smell	6 (26,1%)	25 (45,5%)	21 (28,8%)	6 (14,6%)
Сохранение повышенной температуры с момента выздоровления после COVID-19 / Persistent elevated temperature after COVID-19 recovery	2 (8,7%)	3 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)

* — $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 3 и 6 мес., ** — $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 6 и 9 мес., *** — $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 9 и 12 мес.

* — $p < 0,01$: 3 months vs. 6 months; ** — $p < 0,01$: 6 months vs. 9 months; *** — $p < 0,01$: 9 months vs. 12 months; IBD — inflammatory bowel diseases.

Таблица 2. Встречаемость астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК в постковидном периоде**Table 2.** The incidence of asthenia, cognitive disorder, anxiety and depression in patients with IBD in the postcovid period

Жалоба (Шкала) Complaint (Scale)	Через 3 мес. After 3 months (n=23)	Через 6 мес. After 6 months (n=55)	Через 9 мес. After 9 months (n=73)	Через 12 мес. After 12 months (n=41)
Астеническое состояние (ШАС) / Asthenia (ASS)	19 (82,6%)	46 (83,6%)	63 (86,3%)	32 (78,0%)
Когнитивные нарушения / Cognitive disorder (MMSE)	1 (4,3%)	3 (5,4%)	1 (1,4%)	2 (4,9%)
Тревога / Anxiety (HADS)	15 (65,2%)	38 (69,1%)	48 (65,8%)	28 (68,3%)
Депрессия / Depression (HADS)	16 (69,6%)	40 (72,7%)	46 (63,0%)	28 (68,3%)
Депрессия (шкала Гамильтона) / Depression (HAM-D)	11 (47,8%)	38 (69,1%)	42 (57,5%)	24 (58,5%)

**Рисунок.** Активность ВЗК до, во время и после COVID-19**Figure.** IBD activity before, during and after COVID-19

постковидный синдром, который значимо оказывал влияние на качество жизни пациентов [12, 13]. У 47,8% пациентов с ВЗК в нашем исследовании развивались жалобы, характерные для постковидного синдрома. Это сопоставимо с данными S. Salvatori et al. [3], которые на значительной когорте пациентов с ВЗК (n=528) показали, что у 40% пациентов после перенесенного COVID-19 развивался постковидный синдром и астения была наиболее частым симптомом — почти у двух третей пациентов. Постковидный синдром чаще встречался у женщин, в то время как другие клинические и демографические характеристики не отличались между пациентами. Рецидивы ВЗК происходили с одинаковой частотой как у пациентов с постковидным синдромом, так и без него [3].

Нами обнаружено длительное сохранение симптомов, характерных для постковидного синдрома, более того, некоторые жалобы, такие как усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения, выпадение волос или появление кожной сыпи нарастали через 6 мес. Мы также выявили тенденцию к увеличению частоты рецидивов как ЯК, так и БК через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

В настоящее время известно, что у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями SARS-CoV-2 может служить триггером рецидивов основного заболевания, связанных с временной постковидной иммуносупрессией и более длительной вирусемией [14].

Таким образом, пациенты с ВЗК требуют тщательного клинического, лабораторного и инструментального мониторинга не только в течение 12 нед. после COVID-19, но и значительно дольше — как минимум в течение 6–9 мес. после перенесенного заболевания, а возможно, и в течение более длительного периода.

Выводы

1. У 47,8% пациентов с ВЗК было выявлено наличие жалоб, характерных для постковидного синдрома, которые могли сохраняться до 12 мес. после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречалась астения — в 47,8–63,6% случаев.
2. Некоторые жалобы, такие как усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или нарушения регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов, и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга, выпадение волос или появление кожной сыпи, нарастали через 6 мес.
3. Частота обострений ВЗК достигала максимального значения также через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

Литература

1. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (access date: 23.01.2022).
2. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
3. Salvatori S., Baldassarre F., Mossa M., Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(23):5575. DOI: 10.3390/jcm10235575.
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2(72)):8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4(70)):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
6. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 (22.02.2022).

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». (Зарегистрирован 07.07.2021 № 64157).
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
10. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенотический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4):25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
11. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (Электронный ресурс.) URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (дата обращения: 23.01.2022).
12. Finney G.R., Minagar A., Heilman K.M. et al. Postdischarge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
13. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.

References

1. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (access date: 23.01.2022).
2. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
3. Salvatori S., Baldassarre F., Mossa M., Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(23):5575. DOI: 10.3390/jcm10235575.
4. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia.* 2020;19(2(72)):8–38 (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
5. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4(70)):7–36 (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
6. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 15 (22.02.2022) (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 1, 2021 No. 698n "On approval of the procedure for sending citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority" (Registered on July 7, 2021 No. 64157) (in Russ.).
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
10. Zolotovskaia I.A., Shatskaia P.R., Davydkin I.L., Shavlovskaya O.A. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2021;121(4):25–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
11. Min-mental status assessment scale (MMSE) (Electronic resource.) URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (access date: 23.01.2022).
12. Finney G.R., Minagar A., Heilman K.M. et al. Postdischarge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
13. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Купкенова Люция Минкадировна — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-2874-9462.

Шамсутдинова Наиля Гумеровна — к.м.н., доцент, учебный ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

Одинцова Альфия Харисовна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138/1; ORCID iD 0000-0002-7148-8862.

Черемина Наталья Александровна — врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138/1; ORCID iD 0000-0002-5856-5050.

Исхакова Диляра Габдрашитовна — заведующая гастроэнтерологическим отделением ГАУЗ «ГКБ № 7»; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; ORCID iD 0000-0003-3829-5302.

Абдулганиева Диана Ильдаровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

Контактная информация: Купкенова Люция Минкадировна, e-mail: lkupkenova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Источник финансирования: работа выполнялась в рамках гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (НШ-4321.2022.3).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.04.2022.

Поступила после рецензирования 04.05.2022.

Принята в печать 31.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyutsia M. Kupkenova — Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2874-9462.

Nailya G. Shamsutdinova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

Alfiya Kh. Odintsova — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138/1, Orenburg tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7148-8862.

Natalia A. Cheremina — gastroenterologist, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138/1, Orenburg tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5856-5050.

Dilyara G. Iskhakova — Head of the Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital No. 7; 54, Marshal Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3829-5302.

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

Contact information: Lyutsia M. Kupkenova, e-mail: lkupkenova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Funding source: the work was conducted within the framework of the Grant of the President of the Russian Federation to support the leading scientific schools of the Russian Federation (NШ-4321.2022.3).

There is no conflict of interests.

Received 07.04.2022.

Revised 04.05.2022.

Accepted 31.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-232-236

Особенности течения синдрома раздраженного кишечника при присоединении синдрома избыточного бактериального роста

Ю.А. Кулыгина, М.Ф. Осипенко

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту и особенности клинического течения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы: в исследование включено 100 пациентов с установленным диагнозом СРК. Их возраст колебался от 18 до 68 лет, средний возраст составил 33,5 [26; 46,25] года. Все пациенты были разделены на 2 группы: с диареей (СРК-Д) и без диареи (СРК-БД). В группу с СРК-Д было включено 54 пациента (средний возраст 36 [23,0; 49,5] лет), в группу с СРК-БД — 46 пациентов (средний возраст 37 [24,5; 49,5] лет). Всем больным был проведен водородный дыхательный тест для верификации СИБР на аппарате Gastro+ с использованием лактулозы. Положительными результатами считают уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровня водорода (первый — в пределах 90 мин) или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода, что свидетельствует о наличии СИБР. Оценивались клинические анамнестические, лабораторные показатели, показатели качества жизни с помощью общего (SF-36) и специфического (QOL) опросников.

Результаты исследования: частота встречаемости СИБР в тонкой кишке у больных с СРК составила 32%: при СРК-Д — 37%, при СРК-БД — 28%. Согласно результатам многофакторного анализа наличие флатуленции повышает шансы выявления СИБР у больных с СРК в 110,9 раза. Согласно результатам однофакторного анализа у пациентов с СРК были выявлены универсальные клинические ассоциации СИБР со вздутием, флатуленцией, тошнотой, слабостью, плаксивостью и раздражительностью. Для пациентов с СРК и СИБР характерно наличие стеатоза печени (отношение шансов 1,75; 95% доверительный интервал 1,01–3,99, $p=0,037$). Применение лоперамида у пациентов с СРК-Д ассоциировано с повышением риска развития СИБР в 2,2 раза. Наличие СИБР у больных с СРК ассоциировано со снижением качества жизни по большинству шкал общего опросника (SF-36), отражающих как физическое, так и психическое здоровье, и специализированного опросника (QOL).

Выводы: наличие СИБР у больных с СРК может имитировать обострение и приводить к назначению неадекватной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, качество жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Особенности течения синдрома раздраженного кишечника при присоединении синдрома избыточного бактериального роста. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(5):232–236. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-232-236.

Course of irritable bowel syndrome associated with small intestinal bacterial overgrowth

Yu.A. Kulygina, M.F. Osipenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the rate and pattern of the clinical course of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome (IBS).

Patients and Methods: this study enrolled 100 patients aged 18–68 (mean age 33.5 [26; 46.25] years) with established IBS. The patients were divided into two groups. The IBS with diarrhea (IBS+D) group included 54 patients (mean age 36 [23.0; 49.5] years). The IBS without diarrhea (IBS–D) group included 46 patients (mean age 37 [24.5; 49.5] years). All patients underwent lactulose hydrogen breath test using Gastroplus+ monitor to establish SIBO. A positive lactulose hydrogen breath test (a rise of ≥ 20 ppm by 90 min with dual-peak profile or a steady growth of ≥ 12 ppm from baseline in hydrogen) suggested SIBO. Medical history, clinical and lab tests, and the parameters of the quality of life (QoL) using SF-36 and QOL questionnaires were evaluated.

Results: the occurrence of SIBO in patients with IBS was 32%, i.e., 37% in the IBS+D group and 28% in the IBS–D group. Multivariate analysis has demonstrated that flatulence in IBS increases the chances of having SIBO by 110.9 times. Univariate analysis revealed universal clinical associations of SIBO with bloating, flatulence, nausea, weakness, tearfulness, and irritability in IBS. Hepatic steatosis is typical for IBS with SIBO (OR=1.75, 95% CI 1.01–3.99, $p=0.037$). The use of loperamide in IBS+D is associated with a 2.2-fold increase in SIBO risk. SIBO in IBS is associated with a reduction in QoL, as demonstrated by most SF-36 scales (physical and emotional health) and QOL.

Conclusions: SIBO in IBS mimics exacerbation, thereby resulting in the prescription of inadequate treatment.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, small intestinal bacterial overgrowth, hydrogen respiratory test, quality of life.

FOR CITATION: Kulygina Yu.A., Osipenko M.F. Course of irritable bowel syndrome associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(5):232–236 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-232-236.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных желудочно-кишечных расстройств и отмечается у 11% взрослого населения во всем мире. Из-за отсутствия специфических и чувствительных диагностических биомаркеров СРК диагностируется по клиническим критериям — в настоящее время по Римским критериям IV пересмотра [1, 2]. СРК характеризуется болью в животе, ассоциированной с дефекацией, изменениями консистенции и/или частоты стула и сопровождается другими гастроинтестинальными симптомами, включающими вздутие живота, метеоризм, флатуленцию и др. Вопросы участия микрофлоры в развитии СРК широко обсуждаются в последнее время. Одной из патологических ситуаций, относящихся к изменению микробиоты и имеющих четкие диагностические критерии, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Диагностика СИБР заключается в выявлении $\geq 10^3$ колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл) аспирата тощей кишки путем культивирования [3–7]. С учетом инвазивности метода, большой частоты ошибок при отборе проб основным альтернативным методом диагностики СИБР является водородный дыхательный тест (ВДТ).

СРК является более частой причиной обращения за медицинской помощью, чем сахарный диабет, артериальная гипертензия или бронхиальная астма [8]. Несмотря на наличие разнообразных вариантов лечения СРК, удовлетворенность терапией является неоптимальной как для пациента, так и для врача [9–12]. Большое клиническое исследование, проведенное A. Rezaie et al. [13], демонстрирует высокую частоту перекреста СИБР и СРК, а также разный положительный ответ на терапию рифаксимином (59,7% при наличии СИБР и только 25,8% у больных с СРК без СИБР ($p=0,002$)). Наличие СИБР влияет на выбор лекарственных препаратов для лечения СРК [14].

Цель исследования: изучить частоту и особенности клинического течения СИБР у больных с СРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 пациентов (61 (61,0%) женщина и 39 (39,0%) мужчин) с установленным диагнозом СРК. Возраст пациентов колебался от 18 до 68 лет, средний возраст составил 33,5 [26; 46,25] года.

Все пациенты с СРК были разделены на 2 группы: с диареей (СРК-Д) и без диареи (СРК-БД). В группу с СРК-Д было включено 54 пациента (средний возраст 36 [23,0; 49,5] лет), в группу СРК-БД — 46 пациентов (средний возраст 37 [24,5; 49,5] лет). Отличий между группами пациентов с СРК-Д и СРК-БД по возрасту, массе тела, ИМТ, длительности заболевания выявлено не было.

Всем больным был проведен ВДТ для верификации СИБР на аппарате Gastro+ с использованием лактулозы [3, 5]. При проведении теста после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе пациентам давали выпить лактулозу в дозе 15 мл (10 г), растворенной в 200 мл воды. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось натошак и через 15, 30, 60, 90, 120 мин. Положительными результатами считают уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода (первый — в пределах 90 мин) или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода, что свидетельствует о наличии СИБР.

Оценивались клинические показатели, включая визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) в баллах от 0 до 10 при оценке выраженности симптомов, анамнестические, лабораторные показатели. Были проанализированы показатели качества жизни у больных с СРК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР с помощью анкеты SF-36 [15] и специфического опросника QoL [16].

Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 RStudio, Inc., США). Дескриптивные характеристики представлены как медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль) для числовых данных, процент для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна — Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы СИБР. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 32 больных с СРК был выявлен СИБР, что составило 32%. Статистически незначимо выявлена более высокая частота встречаемости СИБР у больных с СРК-Д — 37% случаев ($n=20$) по сравнению с пациентами с СРК-БД — 28% случаев ($n=12$). Взаимосвязь между СИБР и СРК была описана в метаанализе [17], включившем 25 исследований с дизайном «случай — контроль» с участием 3192 больных с СРК и 3320 лиц из группы контроля. Представленные результаты продемонстрировали распространенность СИБР при СРК, составившую 31,0% (95% ДИ 29,4–32,6). При сравнении показателей СИБР только с группой контроля отношение шансов (ОШ) увеличилось до 4,9 (95% ДИ 2,8–8,6, $p=0,001$).

Несколько более высокие показатели СИБР наблюдались в исследовании [3], в котором использовался ВДТ, а не аспирация из тонкой кишки (35,5% против 33,5% соответственно). Частота СИБР у больных с СРК была самой высокой для СРК-Д — 35,5% (95% ДИ 32,7–40,3) по сравнению с частотой СИБР при СРК с запорами — 22,5% (95% ДИ 18,1–26,9) или при СРК со смешанным нарушением стула — 25,2% (95% ДИ 22,2–28,4).

Зависимости результатов ВДТ от пола, возраста и роста больных в нашем исследовании выявлено не было. Также не была установлена зависимость результатов ВДТ от длительности заболевания, приема спазмолитиков (в течение 1 мес. до включения в исследование). Однако больные с СРК-Д с наличием СИБР чаще, чем больные с СРК-Д без СИБР, принимали противодиарейные препараты (лоперамид) ($p=0,022$). Статистически значимо отличалось среднее количество дефекаций в сутки у больных с наличием СИБР и без СИБР (5 против 2, $p<0,001$).

Статистически значимо чаще у больных с наличием СИБР по сравнению с больными без СИБР встречались вздутие, флатуленция, слабость, тошнота, раздражительность и плаксивость (табл. 1).

Таблица 1. Частота гастроинтестинальных симптомов у больных с СРК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР, %**Table 1.** The rate of GI symptoms in patients with IBS based on the presence/absence of SIBO, %

Симптом Symptom	СРК с СИБР IBS + SIBO (n=32)	СРК без СИБР IBS w/o SIBO (n=68)	p
Диарея / Diarrhea	62	50	0,286
Слабость / Weakness	59	10	<0,001
Вздутие / Bloating	84	13	<0,001
Флатуленция / Flatulence	91	9	<0,001
Тошнота / Nausea	19	3	0,012
Нарушение сна Sleep disturbances	12	28	0,126
Раздражительность Irritability	72	49	0,033
Плаксивость / Tearfulness	28	6	0,004

Также у больных с наличием СИБР чаще, чем у больных без СИБР, встречается более выраженная абдоминальная боль, оцениваемая по шкале ВАШ. Так, частота «умеренной» абдоминальной боли у больных с СИБР составляет 78%, у больных без СИБР — 22% (p=0,015), что свидетельствует о том, что присоединение СИБР ухудшает клинические проявления.

Статистически значимо частота встречаемости вздутия выше у больных с наличием СИБР, чем без СИБР. Так, вздутие «ежедневно» встречается с частотой 96% у больных с СИБР против 22% у больных без СИБР (p<0,001). Выше и частота встречаемости флатуленции среди больных с СИБР, чем без СИБР: «ежедневно» встречается у 100% больных с СИБР против 33% больных без СИБР (p<0,001). У больных с СИБР наблюдалось снижение массы тела (в течение 1 мес. до включения в исследование) в 28%

случаев (p<0,001). При этом снижения массы тела у больных без СИБР выявлено не было. Частота стеатоза печени у больных с СИБР выше, чем у больных с СРК без СИБР, — стеатоз диагностировался в 25% и 2% случаев соответственно (p=0,028).

Были выявлены ассоциации между клиническими симптомами и синдромами и наличием СИБР у больных с СРК. Так, увеличение частоты диареи в сутки на 1 раз повышает шанс выявления СИБР в 4,36 раза (95% ДИ 2,37–10,08, p<0,001). Наличие абдоминальной боли с частотой «ежедневно» ассоциировано с наличием СИБР (ОШ 3,34, 95% ДИ 1,22–10,83, p=0,027). Наличие абдоминального дискомфорта у больных с СРК выраженности «сильный» повышает риск развития СИБР в 6,23 раза (95% ДИ 1,33–44,56, p=0,32). Наличие вздутия у больных с СРК повысило риск развития СИБР в 35,4 раза (95% ДИ 11,7–128,43, p<0,001). Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило, что флатуленция у больных с СРК ассоциирована с повышением шансов выявления СИБР в 110,9 раза (95% ДИ 28,11–627,5, p<0,001). Наличие тошноты у больных с СРК повышает шансы развития СИБР в 7,62 раза (95% ДИ 1,64–4,32, p=0,017).

Были выявлены ассоциации между СИБР и наличием общеклинических синдромов: слабости, раздражительности и плаксивости. Так, наличие симптома слабости у больных с СРК повышает шансы развития СИБР в 12,74 раза (95% ДИ 4,64–38,84, p<0,001), наличие повышенной раздражительности — в 2,71 раза (95% ДИ 1,12–6,98, p=0,031), плаксивости — в 6,26 раза (95% ДИ 1,85–24,97, p=0,005).

У больных с СРК и СИБР показатели большинства шкал SF-36, отражающих как физическое, так и психическое здоровье, достоверно ниже, чем показатели у пациентов без СИБР (табл. 2).

У больных с наличием СИБР количество баллов по опроснику IBS-QOL было статистически выше, чем у больных без СИБР (102 против 86, p<0,001).

У больных с СРК СИБР ассоциирован с наличием стеатоза печени (ОШ 1,75–2,34, 95% ДИ 1,01–3,99, p=0,037). В настоящее время широко обсуждаются вопросы участия кишечной микробиоты, нарушения кишечного барьера,

Таблица 2. Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 (в баллах) у больных с СРК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР (Me [Q1; Q3])**Table 2.** The parameters of the quality of life (SF-36, score) in patients with IBS based on the presence/absence of SIBO (Me [Q1;Q3])

Показатель Parameter	СРК с СИБР IBS + SIBO (n=32)	СРК без СИБР IBS w/o SIBO (n=68)	p
Физическое функционирование / Physical health	62,5 [38,75; 86,25]	85 [80; 95]	<0,001
Рольные ограничения, обусловленные физическим состоянием Social activity limitations as a result of physical health	0 [0; 25]	75 [50; 75]	<0,001
Физическая боль / Physical pain	60 [47,5; 70]	40 [30; 42,5]	<0,001
Общее здоровье / General health	60 [53,75; 65]	55 [50; 65]	0,342
Витальность / Vitality	57,5 [55; 65]	60 [55; 65]	0,785
Психическое здоровье / Emotional health problems	58 [47; 64]	64 [60; 68]	<0,001
Социальное функционирование / Social activities	50 [50; 50]	50 [38; 50]	0,042
Рольные ограничения, обусловленные эмоциональным состоянием Social activity limitations as a result of emotional health	33 [0; 33]	67 [67; 100]	<0,001

дисмотильности кишечника и дисфункции оси «мозг — кишечник» в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени [18–20].

Применение лоперамида у больных с СРК-Д повышает шансы наличия СИБР в 2,2 раза (95% ДИ 1,27–3,51, $p=0,019$). Известно, что механизм действия лоперамида заключается в том, что препарат, связываясь с опиоидными рецепторами кишечной стенки, подавляет высвобождение ацетилхолина и простагландинов, снижая тем самым тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника. Это приводит к замедлению перистальтики и увеличению времени прохождения кишечного содержимого, что является фактором риска развития СИБР.

Таким образом, наличие СИБР у больных СРК может имитировать обострение и приводить к назначению неадекватной терапии.

Выводы

1. Частота встречаемости СИБР в тонкой кишке у больных с СРК составила 32%: при СРК-Д — 37%, при СРК-БД — 28%.
2. Согласно результатам многофакторного анализа наличие флатуленции повышает шансы выявления СИБР для больных с СРК в 110,9 раза.
3. Согласно результатам однофакторного анализа у больных с СРК были выявлены универсальные клинические ассоциации СИБР со вздутием, флатуленцией, тошнотой, слабостью, плаксивостью и раздражительностью.
4. У больных с СРК выявлена ассоциация СИБР с наличием стеатоза печени (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,01–3,99, $p=0,037$).
5. Применение лоперамида у больных с СРК-Д ассоциировано с повышением риска развития СИБР в 2,2 раза.
6. Наличие СИБР у больных с СРК ассоциировано со снижением качества жизни по большинству шкал общего опросника (SF-36), отражающих как физическое, так и психическое здоровье, и специализированного опросника (IBS-QOL).

Литература

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut–brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Гаус О.В., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром раздраженного кишечника: как не допустить ошибок? *Фарматека*. 2020;27(2):75–79. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.75-79.
3. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome — An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664–669. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664.
4. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–784. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
5. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:165–178. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501.
6. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кулыгина Ю.А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. *Медицинский совет*. 2016;9:70–74. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-70-74.
7. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. *РМЖ*. 2012;20(15):768–770.
8. Zhuang X., Xiong L., Li L. et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:28–38. DOI: 10.1111/jgh.13471.

9. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия*. 2017;3(13):49–55.
10. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F. et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5:773–788. DOI: 10.1177/2050640617731968.
11. Гаус О.В., Ливзан М.А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019;21(8):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512.
12. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2566–2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.
13. Rezaie A., Heimanson Z., McCallum R., Pimentel M. Lactulose Breath Testing as a Predictor of Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1886–1893. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000444.
14. Gupta A., Chey W.D. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Means to Enrich Rifaximin Responders in IBS Patients? *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):305–306. DOI: 10.1038/ajg.2016.32.
15. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4(4):1–12. DOI: 10.1177/2050312116671725.
16. Rodriguez F. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Psychology in Spain*. 2003;7(1):66–76.
17. Shah A., Talley N.J., Jones M. et al. Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504.
18. Pursell H., Whorwell P.J., Athwal V.S., Vasant D.H. Non-alcoholic fatty liver disease in irritable bowel syndrome: More than a coincidence? *World J Hepatol*. 2021;13(12):1816–1827. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.1816.
19. Shin A., Xu H., Imperiale T.F. Associations of chronic diarrhoea with non-alcoholic fatty liver disease and obesity-related disorders among US adults. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6:e000322. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000322.
20. Singh S.P., Kar S.K., Panigrahi M.K. et al. Profile of patients with incidentally detected nonalcoholic fatty liver disease (IDNAFLD) in coastal eastern India. *Trop Gastroenterol*. 2013;34:144–152. DOI: 10.7869/tg.118.
21. Jones-Pauley M., Franco L., Tamimi O. et al. Irritable bowel syndrome symptoms in non-alcoholic fatty liver disease patients are an indicator of depression and anxiety. *Gastroenterology*. 2020;158(6):S1429. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)34239-6.

References

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut–brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Gaus O.V., Livzan M.A., Osipenko M.F. Irritable bowel syndrome: how to avoid mistakes? *Pharmateca*. 2020;27(2):75–79 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.75-79.
3. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome — An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664–669. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664.
4. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775–784. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
5. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:165–178. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501.
6. Osipenko M.F., Skalinskaya M.I., Kulygina Y.A. et al. What we know about bacterial overgrowth syndrome. *Medical Council*. 2016;9:70–74 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-70-74.
7. Livzan M.A., Osipenko M.F. Syndrome of intersection of functional diseases of the digestive tract. *RMJ*. 2012;20(15):768–770 (in Russ.).
8. Zhuang X., Xiong L., Li L. et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:28–38. DOI: 10.1111/jgh.13471.
9. Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome. *Therapiya*. 2017;3(13):49–55 (in Russ.).

10. Moayyedi P., Mearin F., Azpiroz F. et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5:773–788. DOI: 10.1177/2050640617731968.
11. Gaus O.V., Livzan M.A. IBS: what do we know about the symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48 (in Russ.). DOI: 10.26442/0751753.2019.8.190512.
12. Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2566–2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.
13. Rezaie A., Heimanson Z., McCallum R., Pimentel M. Lactulose Breath Testing as a Predictor of Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(12):1886–1893. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000444.
14. Gupta A., Chey W.D. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Means to Enrich Rifaximin Responders in IBS Patients? *Am J Gastroenterol.* 2016;111(3):305–306. DOI: 10.1038/ajg.2016.32.
15. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4(4):1–12. DOI: 10.1177/2050312116671725.
16. Rodriguez F. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Psychology in Spain.* 2003;7(1):66–76.
17. Shah A., Talley N.J., Jones M. et al. Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504.
18. Purssell H., Whorwell P.J., Athwal V.S., Vasant D.H. Non-alcoholic fatty liver disease in irritable bowel syndrome: More than a coincidence? *World J Hepatol.* 2021;13(12):1816–1827. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.1816.
19. Shin A., Xu H., Imperiale T.F. Associations of chronic diarrhoea with non-alcoholic fatty liver disease and obesity-related disorders among US adults. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6:e000322. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000322.
20. Singh S.P., Kar S.K., Panigrahi M.K. et al. Profile of patients with incidentally detected nonalcoholic fatty liver disease (IDNAFLD) in coastal eastern India. *Trop Gastroenterol.* 2013;34:144–152. DOI: 10.7869/tg.118.
21. Jones-Pauley M., Franco L., Tamimi O. et al. Irritable bowel syndrome symptoms in non-alcoholic fatty liver disease patients are an indicator of depression and anxiety. *Gastroenterology.* 2020;158(6):S1429. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)34239-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кулыгина Юлия Александровна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630005, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-4202-9130.

Осипенко Марина Федоровна — заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630005, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9696-1302.

Контактная информация: Кулыгина Юлия Александровна, e-mail: yu_blinova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.03.2022.

Поступила после рецензирования 19.04.2022.

Принята в печать 18.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya A. Kulygina — assistant of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4202-9130.

Marina F. Osipenko — Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9696-1302.

Contact information: Yuliya A. Kulygina, e-mail: yu_blinova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.03.2022.

Revised 19.04.2022.

Accepted 18.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243

Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями

И.В. Лаптева¹, М.М. Федорин², К.И. Нестерова², М.А. Ливзан², С.И. Мозговой²¹БУЗОО «ГБ № 3», Омск, Россия²ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом внепищеводные симптомы встречаются у каждого третьего пациента с ГЭРБ. Актуальными в курации больных ГЭРБ с внепищеводными симптомами остаются не только трудности диагностики, но и вопросы назначения эффективной терапии, позволяющей в наиболее быстрые сроки купировать симптомы. В статье систематизированы данные о распространенности и характере внепищеводных симптомов ГЭРБ, а также об эффективности и безопасности терапии эзофагопротектором больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. Обеспечить механическую защиту слизистой оболочки гортани и пищевода за счет повышения интенсивности восстановления ее молекулярно-клеточной структуры и нормализации барьерной функции, а также купировать симптомы у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ можно путем назначения эзофагопротектора. Его действие реализуется благодаря способности обволакивать и защищать область ротоглотки и пищевода от повреждающего действия кислого или желчного рефлюкса, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое и полное восстановление структуры эпителия пищевода и гортани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные симптомы, ларингофарингеальный рефлюкс, эзофагопротектор, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лаптева И.В., Федорин М.М., Нестерова К.И. и др. Возможности терапии эзофагопротектором в ведении больного ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):237–243. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243.

Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms

I.V. Lapteva¹, M.M. Fedorin², K.I. Nesterova², M.A. Livzan², S.I. Mozgovoy²¹City Hospital No. 3, Omsk, Russian Federation²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common reasons for referral to a physician. Gastroesophageal reflux-associated extraesophageal symptoms occur in every third patient with GERD. Diagnostic difficulties and the prescription of effective treatment to rapid resolve GERD extraesophageal symptoms are still important issues when managing these patients. This paper summarizes data on the prevalence and pattern of GERD extraesophageal symptoms, as well as the efficacy and safety of therapies for GERD with extraesophageal symptoms with esophageal protector. The esophageal protector mechanically protects the laryngeal and esophageal mucosa, improving the recovery of its molecular cellular structure and normalizing barrier function, and reduces extraesophageal symptoms of GERD. The action of the esophageal protector is realized via its ability to envelop and protect the oropharynx and esophagus from the harmful effects of acid or biliary reflux, hydrate mucosa, and provide direct healing action. This results in a more rapid and complete recovery of the esophageal and laryngeal epithelium.

KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal symptoms, laryngopharyngeal reflux, esophageal protector, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

FOR CITATION: Lapteva I.V., Fedorin M.M., Nesterova K.I. et al. Therapy with esophageal protector in the management of GERD with extraesophageal symptoms. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):237–243 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-237-243.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее часто встречаемых патологий в практике терапевта и гастроэнтеролога. По разным данным, показатель распространенности заболевания в мире варьирует от 8,8% до 33,1% и продолжает расти [1, 2].

ГЭРБ определяется как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических сим-

птомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии [3, 4]. Одним из актуальных вопросов представляется курация пациентов с ГЭРБ, имеющих внепищеводные (атипичные) симптомы заболевания: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические [4]. Согласно Монреальской классификации симптомов ГЭРБ внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на две группы: к первой группе относят симптомы, связь которых с ГЭРБ основана на убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), ко второй группе относят проявления, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [4]. И если сегодня механизмы формирования и методы купирования пищеводных симптомов, к которым относят изжогу, отрыжку, срыгивание и одинофагию, широко известны и не вызывают особых затруднений у клиницистов, то поиск подходов к ведению пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ сохраняет свою актуальность [3, 4].

Настоящая публикация подготовлена с целью систематизации данных о распространенности и характере внепищеводных симптомов ГЭРБ, а также об эффективности и безопасности терапии эзофагопротектором больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями.

Внепищеводные проявления ГЭРБ: встречаемость, механизмы развития и клинические симптомы

Высокая распространенность атипичных симптомов ГЭРБ установлена в многоцентровом проспективном исследовании с участием 6215 больных ГЭРБ. Согласно полученным данным внепищеводные проявления встречаются у каждого третьего пациента с ГЭРБ и возникают чаще у лиц с эрозивным эзофагитом (34,9%), чем у больных неэрозивной рефлюксной болезнью (30,5%) [5]. Кроме того, наличие и выраженность внепищеводных симптомов ГЭРБ могут быть ассоциированы с длительностью течения заболевания [5]. Наиболее часто встречающимся атипичным проявлением является боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (14–20% случаев). Распространенность ларингеальных симптомов достигает 10% случаев ГЭРБ [6, 7].

В норме нижний пищеводный сфинктер предотвращает поступление желудочного содержимого в полость пищевода, а верхний пищеводный сфинктер защищает от гастроэзофагофарингеального рефлюкса [8]. Основные защитные гликопротеины, муцины, поступают в пищевод со слюной и секретируются собственными железами пищевода, что позволяет нейтрализовать агрессивный желудочный рефлюкват в случае его поступления в просвет пищевода. Формирование атипичных симптомов ГЭРБ связывают с двумя основными механизмами. Во-первых, внепищеводные симптомы ГЭРБ, прежде всего ларингофарингеальные, возникают в связи с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) — аспирацией содержимого желудка и повреждением слизистой оболочки верхних

дыхательных путей (гортань, горло, носоглотка, пазухи, среднее ухо). Респираторный эпителий менее устойчив к агрессивным молекулам желудочного рефлюктата, чем эпителий пищевода, и даже незначительный ЛФР может вызвать ларингеальный мукозит, сохраняющийся до нескольких недель. Аспирация желудочного рефлюктата наиболее часто происходит в ночное время, когда пищеводные сфинктеры расслаблены [9]. Таким образом, аспирация кислого или желчного желудочного содержимого способствует прямому повреждению эпителия гортани, трахеи, бронхов и легочной ткани, что создает условия для формирования хронического воспаления и раздражения нервных окончаний в зоне повреждения рефлюктатом [10]. Во-вторых, формирование внепищеводных симптомов может быть связано с общей иннервацией пищевода, органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы вагусом с участием вагусной рефлекторной дуги [10]. Воздействие соляной кислоты и, при дуоденогастральном рефлюксе, желчных солей стимулирует выброс эпителиоцитами провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, -8, -10 и фактора некроза опухоли α , привлекая Т-клетки и нейтрофилы в поврежденную ткань. Провоспалительные цитокины усугубляют повреждение эпителиоцитов и стимулируют выработку мезенхимальными и эндотелиальными клетками еще большего количества медиаторов воспаления с формированием порочного круга [11, 12]. Кроме того, деструкция комплексов апикального соединения, снижение продукции белков плотных контактов наряду с расширением межклеточных промежутков у пациентов с ГЭРБ становятся дополнительными факторами, усиливающими раздражение присутствующих в стенке пищевода афферентных нервных волокон [11, 13].

Поступление кислого желудочного содержимого в ротовую полость приводит к снижению pH слюны, создавая условия для очаговой деминерализации эмали зубов с образованием кариеса, эрозий эмали и дентина, а также к нарушению состава оральной микробиоты [9, 10]. Наиболее распространенными стоматологическими поражениями при ГЭРБ являются поражения мягких тканей (афтозный стоматит, изменение формы и чувствительности сосочков языка, чувство жжения языка), некариозные поражения твердых тканей зубов (эрозии эмали) и кариес [14].

Симптоматика поражения органов дыхания при ГЭРБ может включать утреннее нарушение голоса, кашель после еды и по утрам, усиливающийся при смене положения тела, сухость в горле, ощущение инородного тела или кома в горле, ощущение стекания выделений по задней стенке горла, боль в горле, неприятный запах изо рта, удушье, одышку с ночными обострениями [15]. Заболевание часто осложняется воспалением верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, ларингит, синусит, бронхит, идиопатический легочный фиброз, аспирационная пневмония), экссудативным отитом, астматическими симптомами, возникающими преимущественно в ночное время [6]. У каждого десятого больного может быть выявлена охриплость и/или першение в горле [5, 7].

По нашим наблюдениям, такое состояние вызвано изменениями в области верхнего отдела гортани — от входа до вестибулярных складок, наличием вязкой, практически неотхаркиваемой слизи в грушевидных карманах и межчерпаловидном пространстве, а также «налипанием» вяз-

кого субстрата на голосовых складках, связанным с ЛФР, что вызывает у пациентов постоянное желание «прочистить горло».

КОРРЕКЦИЯ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЭРБ: ЧТО ИЗВЕСТНО И ЧТО НОВОГО

С целью купирования внепищеводных симптомов ГЭРБ, помимо модификации образа жизни, включая поднятие головного конца кровати, отказ от курения и коррекцию рациона питания (уменьшение потребления жиров, шоколада, алкоголя, цитрусовых, томатов, кофе и чая, избегание больших порций и прием пищи не позднее чем за 3 ч до сна), больным рекомендуется прием препаратов первого выбора — ингибиторов протонной помпы (ИПП) [16]. Известно, что эффективность контроля изжоги и других пищеводных симптомов ГЭРБ и скорость заживляющего действия на слизистую оболочку пищевода у ИПП выше, чем у иных групп препаратов [17, 18]. В то же время лишь 80% больных ГЭРБ, получающих монотерапию ИПП, отмечают снижение выраженности клинических симптомов заболевания, в 10–40% случаев наблюдается неполный ответ на прием стандартной дозы ИПП [19].

Эффективность применения монотерапии ИПП в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ остается предметом дискуссий. В литературе представлены исследования, указывающие на невысокую эффективность применения монотерапии ИПП для лечения хронического кашля, ассоциированного с рефлюксом [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 40 пациентов с хроническим кашлем, связанным с ГЭРБ, не установлено различий в улучшении качества жизни и купировании кашля между приемом плацебо и приемом 40 мг эзомепразола дважды в день в течение 12 нед. [21]. В исследовании с участием 30 таких пациентов установлено снижение выраженности симптомов астмы, улучшение пиковой скорости выдоха после 3-месячной непрерывной кислотосупрессивной терапии омепразолом [22]. С другой стороны, в систематическом обзоре рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включившем 6 исследований с применением ИПП у пациентов с рефлюкс-ассоциированной астмой, не обнаружено значимого влияния на функции внешнего дыхания и контроль симптомов астмы [23]. В метаанализе исследований с участием больных рефлюкс-ассоциированной астмой показано статистически значимое повышение пиковой скорости выдоха на фоне приема ИПП, однако существенного уменьшения выраженности симптомов астмы не установлено [24]. Метаанализ 13 РКИ с участием 831 пациента, страдающего ЛФР, продемонстрировал более выраженное клиническое улучшение в ответ на терапию ИПП дважды в день в течение 3–6 мес. по сравнению с плацебо, однако частота ответа на лечение при этом существенно не различалась [25]. Еще один метаанализ 8 контролируемых исследований, включивший 344 пациента с ЛФР, продемонстрировал отсутствие значимых клинических улучшений у больных при назначении терапии ИПП в сравнении с плацебо [26].

Терапия стоматологических поражений при ГЭРБ может включать в себя прием антацидов сразу после появления изжоги или ощущения кислотного рефлюкса в ротоглотке, полоскание рта ополаскивателем с нейтральным pH, отказ от чистки зубов сразу после эпизодов рефлюкса, применение фторсодержащего геля сразу после рефлюк-

са, стимуляцию слюноотделения с помощью жевательной резинки без сахара [27]. Исследования, посвященные влиянию кислотосупрессивной терапии на стоматологические поражения, ассоциированные с ГЭРБ, в настоящее время отсутствуют.

Пациентам с внепищеводными симптомами ГЭРБ, которые не отвечают на длительную терапию ИПП, может быть рекомендовано хирургическое вмешательство, в том числе лапароскопическая фундопликация по Ниссену [3, 28]. В мировой литературе представлены исследования, демонстрирующие лишь ограниченную эффективность оперативных вмешательств с целью купирования внепищеводных симптомов ГЭРБ. Так, хирургическое лечение ГЭРБ может быть эффективным лишь у отдельных пациентов, преимущественно со слабощелочным рефлюксом [29]. Ретроспективное когортное исследование с участием 115 больных, результаты которого были опубликованы в 2017 г., продемонстрировало меньшую эффективность хирургических вмешательств у пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ, чем у больных с типичными симптомами. Кроме того, эффективность контроля симптомов после хирургического вмешательства коррелировала с выраженностью ответа на терапию ИПП [30]. В другом исследовании авторы заявили об отсутствии выраженного эффекта в отношении симптомов ЛФР после проведения хирургической фундопликации по Ниссену [31]. В то же время отдельные публикации демонстрируют положительное влияние хирургического вмешательства на внепищеводные симптомы. Так, в исследовании с участием 299 человек, страдающих хроническим кашлем, ассоциированным с ГЭРБ, описано положительное влияние оперативного лечения на внепищеводные проявления заболевания, особенно у лиц с тяжелыми симптомами [32]. В другом исследовании после оперативного вмешательства установлено улучшение течения бронхиальной астмы, связанной с ГЭРБ: снизились частота и тяжесть приступов, уменьшилась потребность в препаратах [23]. Таким образом, эффективность оперативного вмешательства с целью купирования стойких внепищеводных симптомов ГЭРБ остается дискуссионной.

Причинами рефрактерности к монотерапии ИПП могут быть повышение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточная приверженность приему ИПП, наличие дуоденогастрального рефлюкса, а также снижение резистентности слизистой оболочки пищевода [33]. Кроме того, соляная кислота обладает не самым высоким повреждающим потенциалом. Более выраженное деструктивное действие на эпителий пищевода оказывает желудочный рефлюкват с неконъюгированными желчными кислотами при кислотном pH. Отмечено, что симптомы у больных с ЛФР в большей степени обусловлены персистенцией слабокислых и слабощелочных, нежели кислых, высоких рефлюксов [34, 35]. Таким образом, наличие сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса значимо повышает риск развития не только пищевода Барретта, дисплазии и неоплазии эпителия пищевода, но и внепищеводных симптомов ГЭРБ [36, 37].

Более быстрое достижение клинической ремиссии внепищеводных симптомов ГЭРБ может быть получено при назначении дополнительных препаратов к терапии ИПП [38, 39]. Так, альгинаты позволяют нейтрализовать «кислотный карман» при грыже пищеводного отверстия

диафрагмы, а прокинетики помогают восстановить моторику верхних отделов пищеварительного тракта [39–41].

К прорывам в лечении рефлюкс-эзофагита следует отнести и появление нового класса средств терапии ГЭРБ [33]. Группа эзофагопротекторов относится к принципиально новому классу препаратов, доступному клиницистам в лечении ГЭРБ, и сегодня представлена медицинским изделием Альфазокс [33]. Оно состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Вместе компоненты образуют макромолекулярный комплекс, который способствует более быстрому восстановлению слизистой оболочки пищевода, выступая в роли механического барьера, равномерно обволакивая стенку пищевода и препятствуя контакту с повреждающими молекулами рефлюктата [33, 42, 43]. Первый компонент, низкомолекулярная гиалуроновая кислота, является многофункциональным высокомолекулярным гликозаминогликаном, который присутствует в большинстве внеклеточных матриц. Гидрофильные и гидродинамические свойства гиалуроновой кислоты обуславливают ее участие в репарации, регенерации, морфогенезе и ряде иных физиологических молекулярно-клеточных процессов, протекающих в слизистой оболочке. Кроме того, гиалуроновая кислота стимулирует рост кровеносных сосудов за счет увеличения скорости пролиферации и миграции клеток эндотелия [44, 45]. Описана способность гиалуроновой кислоты стимулировать продукцию белков плотных контактов и, следовательно, восстанавливать барьерную функцию эпителия слизистой оболочки пищевода [46]. Вторым компонентом Альфазокса, хондроитина сульфат, является естественным гликозаминогликаном, который входит в состав внеклеточного матрикса тканей хряща, кожи, кровеносных сосудов, связок и сухожилий [47]. Хондроитина сульфат участвует в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток, морфогенезе тканей, органогенезе [48]. Описаны иммуномодулирующие, противовоспалительные, антиоксидантные свойства хондроитина сульфата, а также его способность избирательно связываться с биоактивными молекулами, например пепсином, и снижать его пептическую активность [47, 49]. Третий компонент, биоадгезивный носитель Полоксамер 407, играет роль носителя, который используется для фиксации активных веществ на слизистой оболочке пищевода. Полоксамер 407 обеспечивает пролонгированное действие компонентов медицинского изделия [50].

Клиническая эффективность эзофагопротектора в лечении ГЭРБ была изучена в серии клинических проспективных плацебо-контролируемых исследований [51–53]. Показана его высокая эффективность в снижении выраженности «классических» симптомов ГЭРБ, в том числе неэрозивной формы, и повышении интенсивности восстановления слизистой оболочки пищевода.

Ранее авторами настоящей публикации выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование с участием 60 пациентов, страдающих эрозивным эзофагитом (степени С, D по Лос-Анджелесской классификации) [54, 55]. Было продемонстрировано более эффективное купирование симптомов ГЭРБ, а также определена тенденция к более выраженному улучшению качества жизни пациентов при применении комбинированной терапии ИПП и эзофагопротектором в сравнении с монотерапией ИПП. Через 4 нед. от начала лечения у больных, получавших

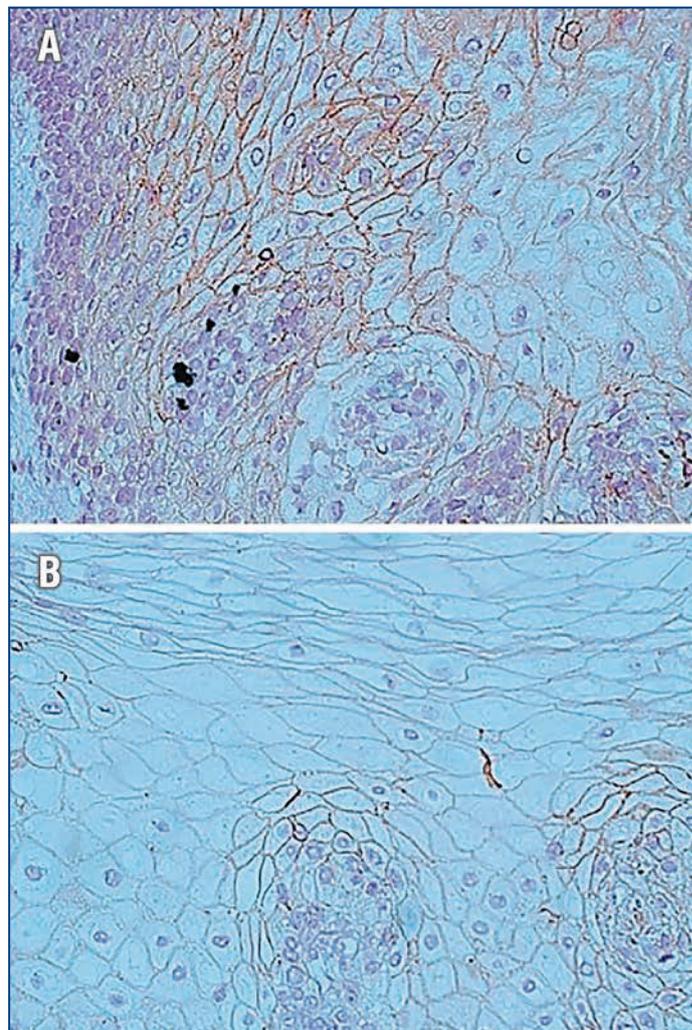


Рисунок. Результаты иммуногистохимического окрашивания биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов, принимавших ИПП и Альфазокс (А), и пациентов, получавших монотерапию ИПП (В). $\times 300$

Определяется различной выраженности иммуногистохимическая реакция в области индекс-меток (коричневая мембранная метка), свидетельствующая об экспрессии белка клаудина-1

Figure. Immunohistochemical staining of esophageal mucosa samples collected from patients who received PPIs and Alphazox (A) or PPIs alone (B). $\times 300$

IHC reaction of different intensity in the area of reporter labels (a brown membrane label) indicates claudin-1 expression

комбинированную терапию, была отмечена более выраженная редукция макроскопических признаков эрозивного эзофагита. В основной группе у 3 (10%) пациентов была достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 27 (90%) зафиксировано уменьшение тяжести рефлюкс-эзофагита до степени А–В. В то же время в группе больных, принимавших ИПП, случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение тяжести рефлюкс-эзофагита до степени А–В описано у 24 (80%) человек. Согласно данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов назначение комбинированной терапии позволило достичь более выраженной редукции гистологических изменений эзофагита, существенно повысить экспрессию белков плотных контактов (клаудина-1, -4) слизистой оболочки пищевода и снизить экспрессию маркера клеточной пролиферации Ki-67 [54, 55]. Выявленность экспрессии клаудина-1 после лечения представлена на рисунке.

Эффективность применения гиалуроновой кислоты в комплексе с хондроитина сульфатом, растворенных в биополимерном носителе, в лечении больных с внепищеводными симптомами ГЭРБ продемонстрирована J. Chmielecka-Rutkowska et al. из Лодзинского медицинского университета в исследовании с участием пациентов с установленным ЛФР. Прием эзофагопротектора в течение 14 дней позволил значительно снизить выраженность симптомов ЛФР, способствовал существенному уменьшению или устранению морфологических изменений в гортани [56]. Эффективность применения эзофагопротектора с целью купирования ларингофарингеальных симптомов и редукции морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и гортани у пациентов с ГЭРБ также была продемонстрирована в серии клинических наблюдений [6].

В целом использование эзофагопротектора в сочетании с ИПП позволяет достигать клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии у пациентов с ГЭРБ чаще и в более краткие сроки, а также эффективно купирует внепищеводные симптомы ГЭРБ у пациентов с ЛФР. Действие Альфазокса реализуется благодаря его способности обволакивать и защищать область ротоглотки и пищевода от повреждающего действия кислого или желчного рефлюкса, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое и полное восстановление структуры эпителия пищевода и гортани [54–56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня в вопросах курации больных ГЭРБ с внепищеводными симптомами предметом обсуждения остаются не только трудности диагностики, но и вопросы подбора эффективной терапии, позволяющей в наиболее короткие сроки купировать внепищеводные симптомы ГЭРБ и достигать стойкой ремиссии. Применение эзофагопротектора у таких больных может обеспечить механическую защиту слизистой оболочки гортани и пищевода за счет повышения интенсивности восстановления ее молекулярно-клеточной структуры и нормализации барьерной функции, что также будет способствовать купированию симптомов и повышению качества жизни больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Литература / References

- Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T. et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. 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.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

- Jaspersen D., Kulig M., Labenz J. et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–1520. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2022. [Maev I.V., Andreev D.N., Yurenev G.L. et al. *Laryngopharyngeal reflux.* M.: Re Media Advertising Agency; 2022 (in Russ.).]
- Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1448–1456. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70025-8.
- Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):176–191. DOI: 10.1111/apt.14416.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–1317. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00001.
- Ates F., Vaezi M.F. Approach to the patient with presumed extraoesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):415–431. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.009.
- Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The esophageal epithelial barrier in health and disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):608–617. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.
- Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):G571–G581. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009.
- Tobey N.A., Hosseini S.S., Argote C.M. et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):13–22. DOI: 10.1046/j.1572-0241.2003.04018.x.
- Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F. et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B. et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Zhang Z., Bao Y.Y., Zhou S.H. Pump proton and laryngeal H⁺/K⁺-ATPases. *Int J Gen Med.* 2020;13:1509–1514. DOI: 10.2147/IJGM.S284952.
- Алексеев С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. М.: Видокс; 2019. [Alekseenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G. et al. *Brief Algorithms for Studying Patients in Standard Health Care Practice.* M.: Vidoks; 2019 (in Russ.).]
- Shin J.M., Cho Y.M., Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2004;126(25):7800–7811. DOI: 10.1021/ja049607w.
- Zhang J.X., Ji M.Y., Song J. et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–8419. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8408.
- Chang A.B., Lasserer T.J., Kiljander T.O. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332(7532):11–17. DOI: 10.1136/bmj.38677.559005.55.
- Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough — a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(2):225–234. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
- Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996;100(4):395–405. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)89514-9.
- Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001496. DOI: 10.1002/14651858.CD001496.
- Chan W.W., Chiou E., Obstein K.L. et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(7):620–629. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.116.

25. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(11):3795–3801. DOI: 10.1007/s00405-016-4142-y.
26. Qadeer M.A., Phillips C.O., Lopez A.R. et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646–2654. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x.
27. Marshall T.A. Dietary assessment and counseling for dental erosion. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(2):148–152. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.11.006.
28. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B. et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150(6):1341–1360. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1458.
29. Sidwa F., Moore A.L., Allgood E., Fisichella P.M. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2017;41(10):2566–2571. DOI: 10.1007/s00268-017-4058-8.
30. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T. et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):675–681. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.031.
31. Klaus A., Swain J.M., Hinder R.A. Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:202S–206S. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00831-2.
32. Lugesani M., Aramini B., Daddi N. et al. Effectiveness of antireflux surgery for the cure of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2015;39(1):208–215. DOI: 10.1007/s00268-014-2769-7.
33. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4–11. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.00038. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):4–11 (in Russ.)). DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
34. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40(3):161–166. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023.
35. Lee J.S., Jung A.R., Park J.M. et al. Comparison of characteristics according to reflux type in patients with laryngopharyngeal reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141–145. DOI: 10.21053/ceo.2017.00577.
36. Hopwood D., Bateson M.C., Milne G., Bouchier I.A. Effects of bile acids and hydrogen ion on the fine structure of oesophageal epithelium. *Gut.* 1981;22(4):306–311. DOI: 10.1136/gut.22.4.306.
37. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut.* 2001;49(3):359–363. DOI: 10.1136/gut.49.3.359.
38. Ливзан М.А., Кононов А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2004;4:55–61. [Livzan M.A., Kononov A.V. Clinical and pharmacoeconomic aspects of the antisecretory therapy of gastroesophageal refluxed disease. *Experimental and clinical gastroenterology journal.* 2004;4:55–60 (in Russ.)).
39. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):59–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x.
40. Lechien J.R., Bobin F., Muls V. et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope.* 2020;130(8):E479–E489. DOI: 10.1002/lary.28482.
41. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i19.2995.
42. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Клинически значимые стигмы выраженности ГЭРБ и диссоциация со степенью повреждения слизистой пищевода — обязательность эзофагопротекции? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;190(6):5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-5-11. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Clinically significant stigmas of the severity of GERD and dissociation with the degree of damage to the esophageal mucosa — the obligatory esophagoprotection? *Experimental and clinical gastroenterology journal.* 2021;190(6):5–11 (in Russ.)). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-5-11.
43. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):585–591. DOI: 10.20524/aog.2017.0187.
44. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst.* 2010;6(3):437–443. DOI: 10.1039/b910552m.
45. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2009;16(14):1718–1745. DOI: 10.2174/092986709788186138.
46. Kim Y., Kessler S.P., Obery D.R. et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol.* 2017;62:28–39. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.11.001.
47. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med.* 2009;17(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ctim.2008.08.004.
48. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology.* 2011;19(6):299–306. DOI: 10.1007/s10787-011-0098-0.
49. Du Souich P., García A.G., Vergés J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8A):1451–1463. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x.
50. Devi D., Sandhya P., Hari B.N. et al. Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res.* 2013;5(8):159–165.
51. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(4):34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39. [Matoshina I.V., Fedorin M.M., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Resistance of the Esophageal Mucosa in Patients with GERD: the Dialogue Between Clinician and Pathologist. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021;17(4):34–39 (in Russ.)). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39.
52. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(24):3272–3278. PMID: 24379055.
53. Savarino V., Pace F., Scarpignato C.; Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease — efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):631–642. DOI: 10.1111/apt.13914.
54. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(6):366–372. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372. [Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(6):366–372 (in Russ.)). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
55. Матошина И.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Федорин М.М. Новые возможности терапии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: собственные данные. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;5:86. DOI: 10.17513/spno.31128. [Matoshina I.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Fedorin M.M. New therapy options for erosive gastroesophageal reflux disease: own data. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2021;(5):86 (in Russ.)). DOI: 10.17513/spno.31128.
56. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. The role of oral formulation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate for the treatment of the patients with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2019;73(6):38–49. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5776.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лаптева Ирина Вячеславовна — к.м.н., заведующая терапевтическим отделением № 1, руководитель гастроэнтерологического центра БУЗОО «ГБ № 3»; 644029, Россия, г. Омск, ул. Энергетиков, д. 19.

Федорин Максим Михайлович — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Нестерова Климентина Ивановна — д.м.н., доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-9793-7179.

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Мозговой Сергей Игоревич — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Контактная информация: Федорин Максим Михайлович, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.03.2022.

Поступила после рецензирования 14.04.2022.

Принята в печать 13.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Lapteva — C. Sc. (Med.), Head of the Therapeutic Department No. 1, Head of the Gastroenterological Center, City Hospital No. 3; 19, Energetikov str., Omsk, 644029, Russian Federation.

Maksim M. Fedorin — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Klimentina I. Nesterova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Otorhinolaryngology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9793-7179.

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Chancellor Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Sergey I. Mozgovoy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Contact information: Maksim M. Fedorin, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 22.03.2022.

Revised 14.04.2022.

Accepted 13.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-244-251

Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии

М.А. Ливзан¹, О.В. Гаус¹, С.И. Мозговой¹, Л.И. Телятникова²¹ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия²КДЦ «Ультрамед», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

По распространенности в популяции хронический билиарный гастрит, наряду с хеликобактер-ассоциированным гастритом и гастритом, ассоциированным с приемом НПВП, входит в число самых часто встречаемых этиологических вариантов хронических гастритов. Широкое распространение билиарного гастрита в клинической практике при недостаточном понимании механизмов его развития, отсутствии стандартов диагностики и единых подходов к лечению делают освещение данной проблемы весьма актуальным. В обзоре также систематизированы известные сведения о факторах риска и механизмах развития билиарного гастрита, обсуждаются подходы к диагностике и лечению этого заболевания, в частности применение в качестве патогенетической терапии препаратов урсодезокси-холевой кислоты и цитопротекторов. Авторы отмечают, что лечение билиарного гастрита должно быть комплексным и направленным не только на купирование диспепсических симптомов и улучшение качества жизни пациентов, но также на профилактику и, при наличии, на торможение атрофических изменений слизистой оболочки желудка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, химический гастрит, гастропатия, ассоциированная с рефлюксом желчи, реактивная гастропатия, урсодезоксихолевая кислота, цитопротекторы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И., Телятникова Л.И. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):244–251. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-244-251.

Biliary gastritis: modern methods of diagnosis and therapy

M.A. Livzan¹, O.V. Gaus¹, S.I. Mozgvoi¹, L.I. Telyatnikova²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Clinical Diagnostic Center "Ulframed", Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

According to the prevalence, chronic biliary gastritis is among the most common etiological variants of chronic gastritis along with *Helicobacter pylori* associated gastritis and NSAID gastropathy. This review has been prepared to systematize data on the causes, pathogenetic mechanisms and methods of the diagnosis and therapy of chronic biliary gastritis. The widespread prevalence of biliary gastritis in clinical practice with insufficient understanding of the pathogenesis, the lack of diagnostic standards and unified treatment methods make the coverage of this problem very relevant. The review also systematizes known information about risk factors and pathogenetic mechanisms of biliary gastritis, discusses methods of the diagnosis and treatment of this disease, in particular, the use of ursodeoxycholic acid and cytoprotectors as pathogenetic therapy. The authors note that the treatment of biliary gastritis should be comprehensive and aimed not only at relieving dyspeptic symptoms and improving the life quality of patients, but also at preventing and inhibiting atrophic changes in the gastric mucosa.

KEYWORDS: biliary gastritis, duodenogastric reflux, reactive gastritis, bile reflux gastropathy, reactive gastropathy, ursodeoxycholic acid, cytoprotectors.

FOR CITATION: Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgvoi S.I., Telyatnikova L.I. Biliary gastritis: modern methods of diagnosis and therapy. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):244–251 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-244-251.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия ознаменовались расширением спектра этиологических факторов хронического гастрита, глобальными изменениями подходов к диагностике и лечению этого заболевания [1, 2]. В качестве ведущих причин хронического гастрита рассматриваются инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), аутоиммунное воспаление слизистой оболочки желудка и химический гастрит (гастропатия, формирование которой обусловлено либо билиарным рефлюксом, либо прие-

мом лекарственных препаратов). По данным эпидемиологических исследований, на долю билиарного гастрита приходится до 22% всех случаев хронического гастрита, при этом дискуссионными остаются вопросы дифференцированного подхода к установлению диагноза, выбору индивидуализированной терапии и определению прогноза [3].

Настоящий обзор подготовлен для систематизации данных о причинах, механизмах развития, подходах к диагностике и терапии хронического билиарного гастрита.

БИЛИАРНЫЙ ГАСТРИТ

Под билиарным или дуоденогастральным рефлюксом (от лат. *refluo* — «течь назад») понимается ретроградный заброс содержимого двенадцатиперстной кишки, включая желчь и панкреатические ферменты, в желудок. Билиарный рефлюкс может наблюдаться и в физиологических условиях — в ранние утренние часы, в постпрандиальный период и на фоне длительного голодания [4]. Однако при увеличении частоты рефлюксов и/или длительности контакта агрессивных компонентов рефлюктата со слизистой оболочкой желудка возможно повреждение последней и развитие билиарного гастрита (синонимы: «рефлюкс-гастрит», «реактивная гастропатия», «химический гастрит», «гастропатия, связанная с рефлюксом желчи»).

К факторам риска, ассоциированным с формированием билиарного рефлюкс-гастрита, относятся анатомические изменения в зоне дуоденогастрального перехода (резекция желудка, гастроэнтеростомия, рукавная гастрэктомия, энтеростомия, пилоропластика), а также различные стадии желчнокаменной болезни, включая период постхолецистэктомии [5–7]. У лиц с сохраненным дуоденогастральным переходом доминирующим фактором являются моторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта (первичный билиарный гастрит), а у лиц после оперативных вмешательств — структурные изменения (вторичный билиарный гастрит) [8–10].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БИЛИАРНОГО ГАСТРИТА

При билиарном гастрите повреждающее действие на слизистую оболочку желудка оказывают желчные кислоты и их соли. Желчные кислоты являются основными компонентами желчи и по своей химической структуре относятся к производным холановой кислоты. Первичные желчные кислоты — холевая и хенодесоксихолевая — синтезируются из холестерина в гепатоцитах. В составе желчи первичные желчные кислоты находятся в виде конъюгатов — соединений с аминокислотами глицином или таурином [11]. Постпрандиальное сокращение желчного пузыря способствует выделению желчи в двенадцатиперстную кишку, где при активном участии желчных кислот происходит эмульгация жиров, активация липазы поджелудочной железы и всасывание целого ряда гидрофобных веществ (холестерин, жирорастворимые витамины, растительные стероиды и др.). Дойдя до терминального отдела подвздошной кишки, часть конъюгированных первичных желчных кислот освобождается от глицина и таурина и с порталным кровотоком поступает в печень, часть достигает толстой кишки и под действием 7 α -гидроксилазы бактерий дегидроксилируется с образованием вторичных желчных кислот — литохолевой и дезоксихолевой [12, 13]. Дезоксихолевая кислота всасывается путем пассивной диффузии и продолжает участвовать в энтерогепатической циркуляции наравне с первичными желчными кислотами, а литохолевая, в силу своей плохой растворимости, не реабсорбируется и выводится с калом [14]. Общий пул желчных кислот у человека за один цикл энтерогепатической циркуляции составляет 2–4 г, сам цикл повторяется 7–10 раз в день, в результате чего всасывается до 30 г желчных кислот в сутки, при этом около 10% теряется с калом [15].

Когда возникает желчный рефлюкс, происходит регургитация желчных кислот в желудок, где они оказыва-

ют свое повреждающее действие за счет целого ряда механизмов:

- ♦ лецитин из желчных кислот под действием фосфолипазы А превращается в лизолецитин, который разрушает фосфолипидный слой клеточных мембран эпителия слизистой оболочки желудка;
- ♦ желчные кислоты ингибируют активность фермента синтазы оксида азота, приводя к повреждению ДНК, апоптозу и мутациям клеток;
- ♦ желчные кислоты способствуют обратной диффузии H^+ и стимулируют тучные клетки к высвобождению гистамина, усиливающего секрецию соляной кислоты — еще одного фактора агрессии по отношению к слизистой оболочке желудка, потенцирующего негативное действие самих желчных кислот [16, 17].

В условиях низкого pH желчные кислоты превращаются в еще более цитотоксичные неионогенные формы, способные проникать через клеточные мембраны, повреждая плотные межклеточные контакты [18].

Все вышеперечисленные механизмы способствуют также формированию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), который является наиболее активно изучаемым феноменом в патогенезе различных заболеваний пищеварительного тракта как органической, так и функциональной природы. СПЭП облегчает проникновение агрессивных молекул рефлюктата в подслизистый слой, что приводит к раздражению афферентных нейронов, развитию висцеральной гиперчувствительности, моторной дисфункции, и как следствие, появлению диспептических жалоб у пациентов.

Дуоденогастральный рефлюкс может увеличивать секрецию гастрин G-клетками, который, помимо повышения продукции соляной кислоты париетальными клетками, ингибирует сокращение пилорического сфинктера, что усугубляет билиарный рефлюкс и формирует порочный круг.

В последнее время появляются данные о том, что рефлюкс желчи в желудок посредством изменения pH может также модулировать микробиоту желудка с увеличением представительства бактерий с провоспалительным потенциалом [19]. Схематическое изображение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и механизмы развития хронического билиарного гастрита представлены на рисунке 1 [20].

Все больше данных свидетельствует о том, что желчный рефлюкс ассоциирован с развитием атрофического гастрита, кишечной метаплазией, дисплазией и, следовательно, канцерогенезом [21, 22]. Т. Matsuhisa et al. [23] обнаружили, что высокие концентрации конъюгированных желчных кислот, по-видимому, связаны с повышенным риском развития кишечной метаплазии, независимо от наличия инфекции *H. pylori*. Кроме того, даже после успешной эрадикации *H. pylori* желчные кислоты и их соли могут вызывать дисфункцию мукозального барьера слизистой оболочки желудка с изменением профиля микроРНК, характерную для канцерогенеза [24]. При этом хорошо известно, что формирование кишечной метаплазии по пути прогрессирования хронического активного гастрита до рака желудка является своеобразной «точкой невозврата», которая ограничивает эффективность последующих мер канцеропревенции [25, 26]. Обсервационное исследование D. Li et al. [27] с использованием данных 30 465 пациентов также подтвердило, что рефлюкс желчи является независимым фактором риска возникновения предраковых поражений желудка, а затем и рака желудка.

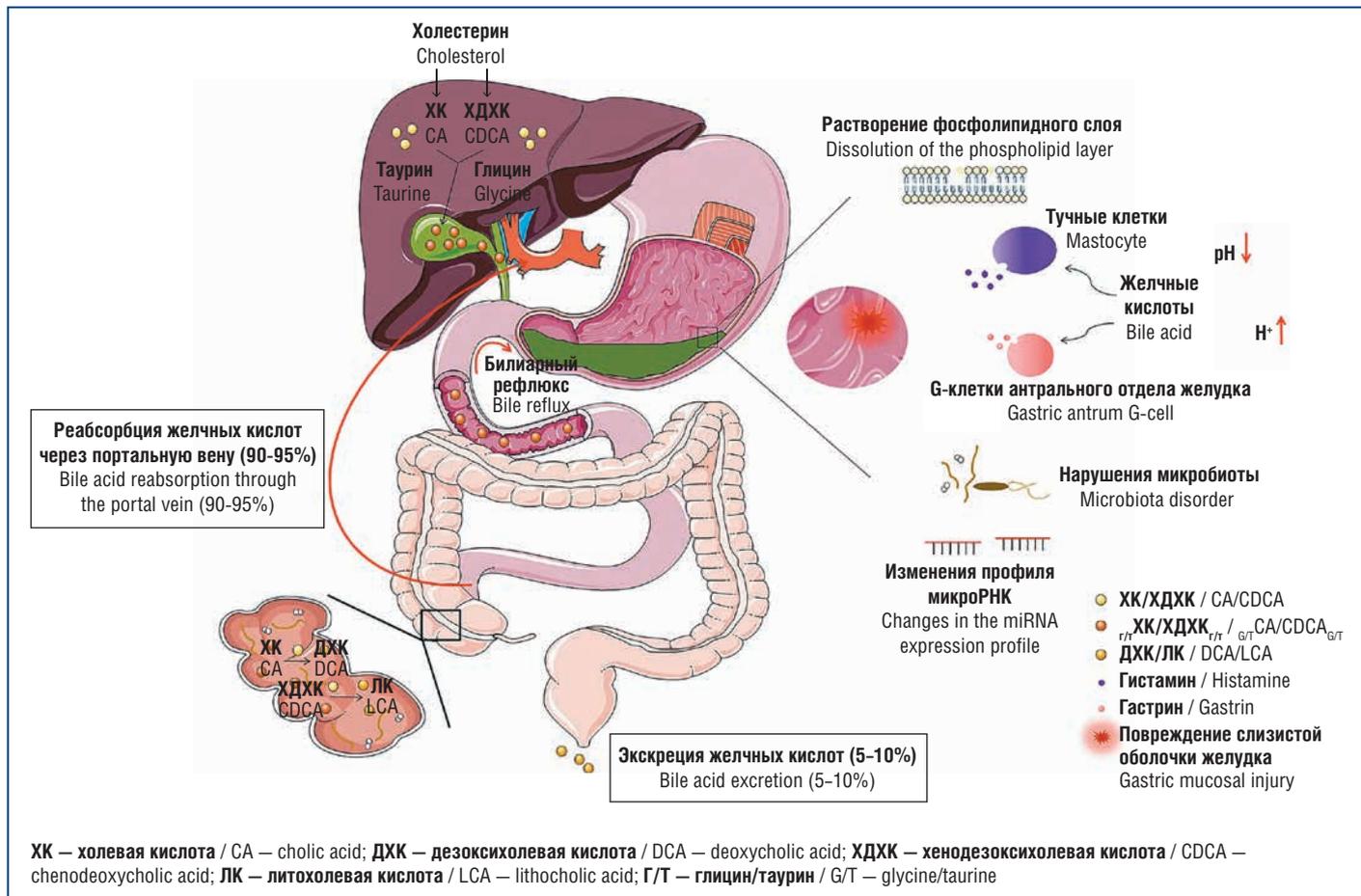


Рис. 1. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот и механизмы развития хронического билиарного гастрита [22]
Fig. 1. Enterohepatic circulation of bile acids and pathogenetic mechanisms of chronic biliary gastritis [22]

Подходы к диагностике билиарного гастрита

Клинические проявления у пациентов с билиарным гастритом могут отсутствовать или ограничиваться наличием синдрома диспепсии, при этом каких-то специфических маркеров, которые указывали бы на этиологический фактор, не существует. Более того, на сегодняшний день установлено, что наличие и выраженность синдрома диспепсии не коррелируют с наличием и выраженностью структурных изменений со стороны слизистой оболочки желудка. При воздействии агрессивных компонентов желчи на слизистую оболочку желудка возможно появление «голодных» болей в эпигастрии или пилородуоденальной зоне, нередко сопровождающихся чувством горечи во рту или отрыжкой горьким содержимым. При выраженных моторно-эвакуаторных нарушениях антродуоденальной зоны развивается постпрандиальный дистресс-синдром, проявлениями которого могут быть чувство тяжести в эпигастрии после еды и быстрого насыщения, тошнота, отрыжка воздухом, снижение аппетита.

Основной целью опроса и осмотра является выявление симптомов тревоги, сопутствующих заболеваний печени и желчевыводящих путей, сбор анамнеза, в первую очередь в отношении перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Патогномоничные макро- и микроскопические стигмы билиарного гастрита отсутствуют. Эндоскопическая картина и гистологические изменения совпадают с таковыми при другом варианте реактивной гастропатии — га-

стропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Важно помнить, что визуализация заброса желчи в желудок при эндоскопическом исследовании, равно как и констатация наличия неспецифических морфологических признаков, указывающих на повреждение эпителиального барьера, не являются достаточными для постановки диагноза гастрита, вызванного билиарным рефлюксом.

Как правило, эндоскопические проявления при билиарном гастрите представлены гиперемией и отеком слизистой оболочки, которые распространяются циркулярно от пилорического отдела в проксимальном направлении. При этом на поверхности слизистой оболочки часто обнаруживаются пятна желчи, отмечается видимый заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок или высокое содержание желчи в просвете желудка [28]. Типичная эндоскопическая картина хронического билиарного гастрита представлена на рисунке 2.

К микроскопическим признакам билиарного гастрита относят слабую диффузную, преимущественно мононуклеарную, воспалительную инфильтрацию собственной пластинки, выраженные регенераторные изменения эпителия (фовеолярная гиперплазия с гиперхромными ядрами клеток, снижение слизееобразования), отек с полнокровием сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки, наличие субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы (морфологический феномен, ассоциированный с синдромом оперированного желудка), наличие пучков гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, раз-

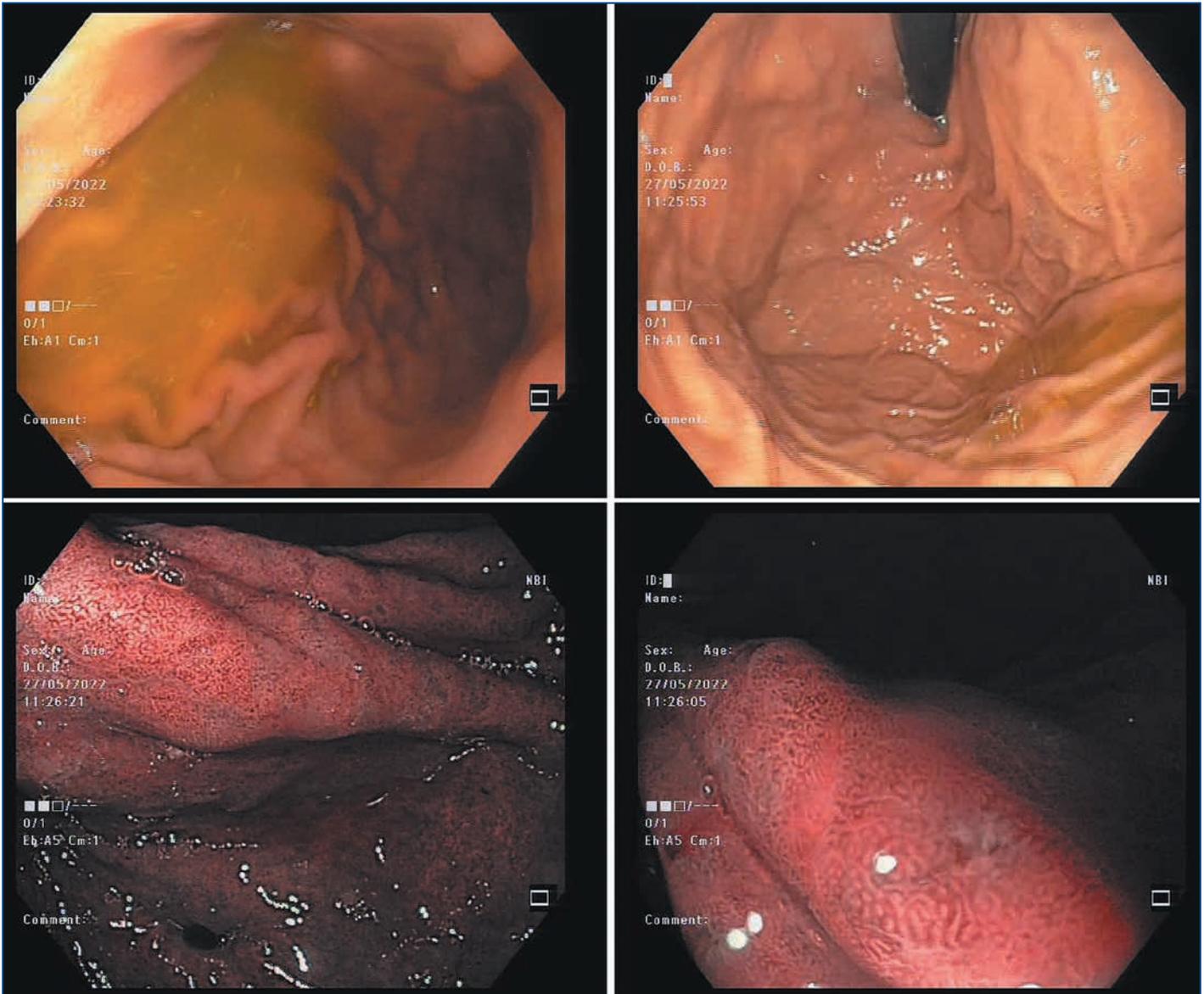


Рис. 2. Эндоскопическая картина билиарного гастрита у пациентки А., 59 лет.

Исследование выполнено на видеогастроскопе Olympus GIF-H170 с функцией NBI. Эритематозная гастропатия с поражением антрального отдела и тела желудка, патологические изменения умеренные. Атрофический гастрит, С-2 по Kimura-Takemoto. Очаговая кишечная метаплазия антрума, угла и нижней трети тела желудка. Дуоденогастральный рефлюкс (из личного архива Л.И. Телятниковой)

Fig. 2. Endoscopic image of biliary gastritis: patient A., female, 59 y.o.

The study was performed on Olympus GIF-H170 video gastroscop with the NBI function. Erythematous gastropathy with lesions of the gastric antrum and body; moderate pathological changes. Atrophic gastritis, C-2 according to the Kimura-Takemoto classification. Focal intestinal metaplasia of the antrum, angle and lower third of the stomach body. Duodenogastric reflux (from the personal archive of L.I. Telyatnikova)

деляющих железы на группы, и изменение продукции мукоцитами муцинов, играющих важную протективную роль (рис. 3).

Подходы к лечению билиарного гастрита

Важная роль в комплексной программе терапии пациентов с билиарным гастритом отводится модификации образа жизни и характера питания. В качестве основных принципов диетотерапии рассматриваются частый, дробный режим питания, исключение поздних и обильных приемов пищи, ограничение продуктов, которые могут вызывать моторную дисфункцию верхних отделов пищеварительного тракта (жиры животного происхождения, крепкий чай, кофе, газированные напитки), отказ от курения и употребления алкоголя.

Поскольку в повреждении слизистой оболочки желудка при билиарном рефлюкс-гастрите ключевую роль играет не гиперпродукция соляной кислоты, а действие других повреждающих факторов и повышение проницаемости слизистой оболочки, в схему лечения пациентов целесообразно включать цитопротективную терапию, которую следует рассматривать как комплекс мер, направленных на снижение активности ведущего повреждающего фактора и восстановление барьерных свойств слизистой оболочки ЖКТ.

Высокоэффективным лекарственным средством, устраняющим повышенную эпителиальную проницаемость, является ребамипид (Ребагит®), который имеет хорошую доказательную базу [29].

Ребамипид регулирует содержание простагландина E₂ в слизистой оболочке ЖКТ, способствует активации фер-

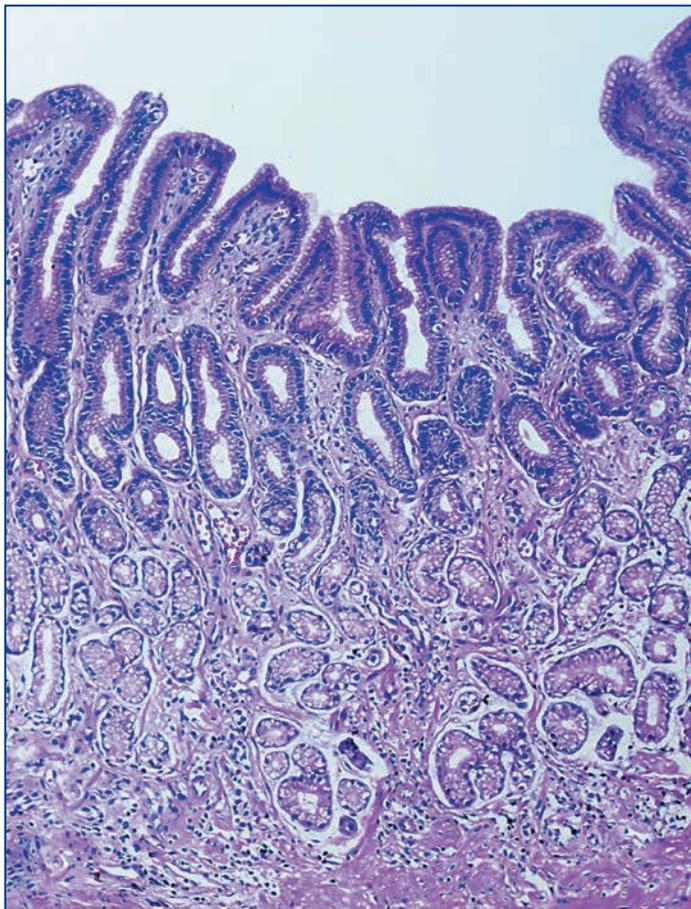


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка пациентки А., 59 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (из личного архива С.И. Мозгового).

Признаки фовеолярной гиперплазии с наличием извитых желудочных ямок и папиллярной деформации валиков. Снижение слизеобразующей активности мукоцитов покровно-ямочного эпителия с гиперхромными увеличенными ядрами. В собственной пластинке слизистой оболочки скудный мононуклеарный инфильтрат, наличие эктазированных кровеносных сосудов. Признаки гиперплазии клеток мышечной пластинки слизистой оболочки с формированием ветвящихся волокон, окружающих железы

Fig. 3. Biopsy of the mucous membrane in the gastric antrum: patient A., female, 59 y.o. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$.

Signs of foveolar hyperplasia with convoluted gastric pits and papillary deformation of the walls. Decrease in mucoproduction activity of mucocytes in the superficial-foveolar epithelium with hyperchromic enlarged nuclei. Scanty mononuclear cell infiltrate in the deep mucosa and ectatic blood vessels. Signs of hyperplasia in the deep mucosa with the formation of branched fibers surrounding the glands (from the personal archive of S.I. Mozgovoi)

ментов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и увеличивает содержание слизи на поверхности эпителия. Кроме того, препарат стимулирует продукцию бикарбонатов, подавляет продукцию полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами свободных радикалов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток, улучшает микроциркуляцию, чем способствует поддержанию барьерной функции слизистой оболочки желудка [30, 31].

За счет своего противовоспалительного действия и способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка ребамипид является высокоэффективным и безопасным средством первичной и вторичной профилактики рака желудка [32, 33]. Имеются данные рандомизированных клинических исследований о том, что ребамипид

не только снижает воспаление, но и способствует нормализации пролиферативного потенциала и муцинпродуцирующей функции слизистой оболочки желудка [34, 35]. Кроме того, препарат обладает хорошим клиническим эффектом, в частности, в отношении купирования симптомов у пациентов с функциональной диспепсией [36] и обеспечения длительной ремиссии заболевания. Назначается курсом 4–8 нед. 100 мг 3 р/сут.

Группой средств патогенетической терапии для пациентов с билиарным рефлюкс-гастритом являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан®). УДХК, модулируя состав желчи путем замещения токсичных желчных кислот на нетоксичные, снижает агрессивность желчного рефлюктата и оказывает цитопротективное действие на эпителиоциты желудка и пищевода. В исследовании A.V. Stefaniwsky et al. [37] оценивали влияние измененного состава желчных кислот в рефлюктате на симптомы и гистологические параметры слизистой оболочки желудка. В ходе исследования 12 пациентов после операции на желудке с симптоматическим щелочным рефлюкс-гастритом в течение 4 нед. получали УДХК в дозе 1000 мг/сут или плацебо. Лечение УДХК привело к значительному снижению частоты и интенсивности болей, тошноты и рвоты, в то время как во время приема плацебо не было отмечено существенного изменения симптомов. Во время терапии доля УДХК, полученной из желудочного содержимого, возросла до 50% в общем пуле желчных кислот. Эти результаты свидетельствуют о том, что увеличение доли УДХК в рефлюксной желчи желудка уменьшает боль и частоту симптомов, связанных с рефлюксом желчи.

О.Н. Минушкин и соавт. [38] оценивали эффективность нетоксичной желчной кислоты в лечении больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом. Показано, что УДХК в суточной дозе 12,5 мг/кг 1–2 р/сут после еды в течение 28 дней оказалась эффективной у 100% больных, у 67% воспалительные изменения слизистой оболочки были купированы полностью, а у 33% воспаление перешло в очаговую форму.

При билиарном рефлюкс-гастрите УДХК назначается в дозе 250 мг/сут и принимается однократно перед сном. Длительность курса составляет от 10–14 дней до 6 мес., при необходимости — более продолжительный срок.

Поскольку нарушения моторики ЖКТ играют ключевую роль в возникновении симптомов билиарного гастрита, в качестве симптоматической терапии рассматривается назначение препаратов итоприда (Итомед®) 150 мг/сут курсом на 4 нед., обеспечивающее быстрое купирование диспепсических симптомов билиарного гастрита.

При наличии инфекции *H. pylori* следует провести эрадикационную терапию для ликвидации дополнительного фактора, повреждающего слизистую оболочку желудка и увеличивающего риск развития синдрома диспепсии [39].

Патогенетически обоснованная схема терапии пациента с билиарным гастритом может быть представлена следующим образом: ребамипид 100 мг 3 р/сут 4–8 нед., УДХК 250 мг на ночь 4 нед., итоприд 50 мг 3 р/сут 4 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический билиарный рефлюкс-гастрит может развиваться вследствие изменений желчевыводящих путей и пилородуоденальной зоны после оперативных вмешательств, а также у лиц с функциональными нарушениями моторики

верхних отделов пищеварительного тракта без предшествующих операций в анамнезе. В свою очередь, несостоятельность сфинктерного аппарата, антродуоденальная дискоординация, ухудшение свойств самой желчи являются причинами формирования рецидивирующего заброса содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок с повреждением его слизистой оболочки. Известно, что желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, непосредственно повреждают слизистую оболочку желудка, а также потенцируют негативное воздействие на нее других агрессивных компонентов (*H. pylori*, желудочный сок).

Специфические клинические, эндоскопические и гистологические признаки у билиарного гастрита отсутствуют. Диагноз устанавливается на основе комплексной оценки объективного статуса и данных анамнеза, прежде всего, в отношении сопутствующих заболеваний билиарного тракта, а также предшествующих оперативных вмешательств на органах брюшной полости, способствующих формированию дуоденогастрального рефлюкса. В пользу билиарного гастрита свидетельствует наличие реактивных изменений слизистой оболочки при отсутствии выраженных признаков хронического воспаления и колонизации *H. pylori* на фоне характерной эндоскопической картины (гиперемия и отек слизистой оболочки пилорoduоденальной зоны, пятна желчи на поверхности).

Лечение билиарного гастрита должно быть комплексным и направленным не только на купирование диспепсических симптомов и улучшение качества жизни пациентов, но и на профилактику атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а при их наличии — на замедление их прогрессирования. Поэтому в качестве средств патогенетической терапии пациентам с хроническим билиарным гастритом целесообразно назначение цитопротекторов, УДХК и препаратов, регулирующих моторику верхних отделов ЖКТ.

Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Chen L., Zhu G., She L. et al. Analysis of Risk Factors and Establishment of a Prediction Model for Endoscopic Primary Bile Reflux: A Single-Center Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:758771. DOI: 10.3389/fmed.2021.758771.
- Keane F.B., Dimagno E.P., Malagelada J.R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology*. 1981;81(4):726–731. PMID: 7262517.
- Li X.B., Lu H., Chen H.M. et al. Role of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis*. 2008;9(4):208–212. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00348.x.
- Apra G., Canfora A., Ferronetti A. et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg*. 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S5. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5.
- Pizza F., D'Antonio D., Lucido F.S. et al. Postoperative Clinical-Endoscopic Follow-up for GERD and Gastritis After One Anastomosis Gastric Bypass for Morbid Obesity: How, When, and Why. *Obes Surg*. 2020;30(11):4391–4400. DOI: 10.1007/s11695-020-04805-9.
- Zobolas B., Sakorafas G.H., Kouroukli I. et al. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery. *World J Surg*. 2006;30(6):1043–1049. DOI: 10.1007/s00268-005-0418-x.
- McCabe M.E. 4th, Dilly C.K. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389–1392. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034.
- Lake A., Rao S.S.C., Larion S. et al. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–407. DOI: 10.5056/jnm20102.
- Liu H., Hu C., Zhang X., Jia W. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):13–20. DOI: 10.1111/jdi.12687.
- Stellaard F., Sackmann M., Sauerbruch T., Paumgartner G. Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using ¹³C-labeled bile acids. *J Lipid Res*. 1984;25(12):1313–1319. PMID: 6530587.
- Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит*. 2019;2(13):52–57. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56.
- Zwartjes M.S.Z., Gerdes V.E.A., Nieuwdorp M. The Role of Gut Microbiota and Its Produced Metabolites in Obesity, Dyslipidemia, Adipocyte Dysfunction, and Its Interventions. *Metabolites*. 2021;11(8):531. DOI: 10.3390/metabo11080531.
- Dawson P.A. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(201):169–203. DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_4.
- Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Reflux-related gastric mucosal injury is associated with increased mucosal histamine content in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(4):1057–1063. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90274-g.
- Goldman A., Shahidullah M., Goldman D. et al. A novel mechanism of acid and bile acid-induced DNA damage involving Na⁺/H⁺ exchanger: implication for Barrett's oesophagus. *Gut*. 2010;59(12):1606–1616. DOI: 10.1136/gut.2010.213686.
- Choi J., Kim S.G., Yoon H. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):793–800.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057.
- Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T. et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjast-2017-000144.
- He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1.
- Straub D., Oude Elferink R.P.J., Jansen P.L.M. et al. Glyco-conjugated bile acids drive the initial metaplastic gland formation from multi-layered glands through crypt-fission in a murine model. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220050. DOI: 10.1371/journal.pone.0220050.
- Matsuhisa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(3):217–221. DOI: 10.3164/jcbn.11-90.
- Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. DOI: 10.1111/den.12030.
- Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after *Helicobacter pylori* eradication. *Oncotarget*. 2018;9(26):18069–18083. DOI: 10.18632/oncotarget.24725.
- Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Consilium medicum*. 2008;10(8):15–20.
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):427–432. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432.
- Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J Dig Dis*. 2020;21(4):222–229. DOI: 10.1111/1751-2980.12858.

28. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А. Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи. *Лечащий врач*. 2012;2:50.
29. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:55–62. DOI: 10.1046/j.1365–2036.18.s1.6.x.
30. Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T. et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(1):117–123. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6.
31. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. DOI: 10.1586/egh.10.25.
32. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):101–109. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109.
33. Hou D., Yang M., Hu Z., Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20620. DOI: 10.1097/MD.00000000000020620.
34. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–673. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z.
35. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146.
36. Uno Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: A review from Japan. *Cancer Med*. 2019;8(8):3992–4000. DOI: 10.1002/cam4.2277.
37. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1000–1004. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90200.
38. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Скибина Ю.С. Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом. *Медицинский алфавит*. 2017;2(19):28–31.
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лалина Т.Л. 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.
- References**
1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. 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.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
3. Chen L., Zhu G., She L. et al. Analysis of Risk Factors and Establishment of a Prediction Model for Endoscopic Primary Bile Reflux: A Single-Center Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:758771. DOI: 10.3389/fmed.2021.758771.
4. Keane F.B., Dimagno E.P., Malagelada J.R. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion. *Gastroenterology*. 1981;81(4):726–731. PMID: 7262517.
5. Li X.B., Lu H., Chen H.M. et al. Role of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis*. 2008;9(4):208–212. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00348.x.
6. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A. et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg*. 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S5. DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5.
7. Pizza F., D'Antonio D., Lucido F.S. et al. Postoperative Clinical-Endoscopic Follow-up for GERD and Gastritis After One Anastomosis Gastric Bypass for Morbid Obesity: How, When, and Why. *Obes Surg*. 2020;30(11):4391–4400. DOI: 10.1007/s11695-020-04805-9.
8. Zobolas B., Sakorafas G.H., Kouroukli I. et al. Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery. *World J Surg*. 2006;30(6):1043–1049. DOI: 10.1007/s00268-005-0418-x.
9. McCabe M.E. 4th, Dilly C.K. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389–1392. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034.
10. Lake A., Rao S.S.C., Larion S. et al. Bile Reflux Gastropathy and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–407. DOI: 10.5056/jnm20102.
11. Liu H., Hu C., Zhang X., Jia W. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):13–20. DOI: 10.1111/jdi.12687.
12. Stellaard F., Sackmann M., Sauerbruch T., Paumgartner G. Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using ¹³C-labeled bile acids. *J Lipid Res*. 1984;25(12):1313–1319. PMID: 6530587.
13. Akhmedov V.A., Gaus O.V. Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome. *Medical alfafit*. 2019;2(13):52–57 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-52-56.
14. Zwartjes M.S.Z., Gerdes V.E.A., Nieuwdorp M. The Role of Gut Microbiota and Its Produced Metabolites in Obesity, Dyslipidemia, Adipocyte Dysfunction, and Its Interventions. *Metabolites*. 2021;11(8):531. DOI: 10.3390/metabo11080531.
15. Dawson P.A. Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;201:169–203. DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_4.
16. Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Reflux-related gastric mucosal injury is associated with increased mucosal histamine content in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(4):1057–1063. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90274-g.
17. Goldman A., Shahidullah M., Goldman D. et al. A novel mechanism of acid and bile acid-induced DNA damage involving Na⁺/H⁺ exchanger: implication for Barrett's oesophagus. *Gut*. 2010;59(12):1606–1616. DOI: 10.1136/gut.2010.213686.
18. Choi J., Kim S.G., Yoon H. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):793–800.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057.
19. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T. et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144.
20. He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1.
21. Straub D., Oude Elferink R.P.J., Jansen P.L.M. et al. Glyco-conjugated bile acids drive the initial metaplastic gland formation from multi-layered glands through crypt-fission in a murine model. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220050. DOI: 10.1371/journal.pone.0220050.
22. Matsuhisa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(3):217–221. DOI: 10.3164/jcbs.11-90.
23. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc*. 2013;25(5):519–525. DOI: 10.1111/den.12030.
24. Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after *Helicobacter pylori* eradication. *Oncotarget*. 2018;9(26):18069–18083. DOI: 10.18632/oncotarget.24725.
25. Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Post-eradication period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Consilium medicum*. 2008;10(8):15–20 (in Russ.).
26. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoy S.I. Chronic atrophic gastritis: patient management. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):427–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-427-432.
27. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J Dig Dis*. 2020;21(4):222–229. DOI: 10.1111/1751-2980.12858.
28. Osipenko M.F., Livzan M.A. Approaches to diagnostic and therapy of gastritis associated with bile reflux. *Lechaschi vrach*. 2012;2:50 (in Russ.).

29. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 1:55–62. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
30. Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T. et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(1):117–123. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6.
31. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. DOI: 10.1586/egh.10.25.
32. Maev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(4):101–109 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109.
33. Hou D., Yang M., Hu Z., Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(25):e20620. DOI: 10.1097/MD.00000000000020620.
34. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z.
35. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146.
36. Uno Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: A review from Japan. *Cancer Med.* 2019;8(8):3992–4000. DOI: 10.1002/cam4.2277.
37. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology.* 1985;89(5):1000–1004. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90200.
38. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Skibina Yu.S. Some approaches to treatment of patients with chronic (biliary) reflux gastritis. *Medical alphabet.* 2017;2(19):28–31 (in Russ.).
39. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2018;28(1):55–70 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Гаус Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Мозговой Сергей Игоревич — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Телятникова Лариса Ивановна — заведующая эндоскопическим отделением КДЦ «Ультрамед»; 644024, Россия, г. Омск, ул. Чкалова, д.12; ORCID iD 0000-0003-0876-7217.

Контактная информация: Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.04.2022.

Поступила после рецензирования 27.04.2022.

Принята в печать 26.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Chancellor Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Olga V. Gaus — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Sergei I. Mozgovoy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6733-5572.

Larisa I. Telyatnikova — Head of the Department of Endoscopy, Clinical Diagnostic Center "Ultramед"; 12, Chkalov str., Omsk, 644024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0876-7217.

Contact information: Olga V. Gaus, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 04.04.2022.

Revised 27.04.2022.

Accepted 26.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258

Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Прокинетики — это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого. В обзоре рассмотрены современные подходы к применению прокинетики в лечении моторных нарушений со стороны ЖКТ. Представлены результаты исследований различных классов лекарственных средств, обладающих прокинетическим действием и нацеленных на различные патофизиологические механизмы, включая нарушение антродуоденальной координации, проявляющиеся субъективными симптомами и объективной задержкой опорожнения желудка. Многие из описанных лекарственных средств на сегодняшний день не зарегистрированы в РФ. Используемое в настоящее время в клинической практике и зарегистрированное в РФ лекарственное средство домперидон по-прежнему сохраняет актуальность: при лечении пациентов с функциональной диспепсией, гастропарезом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуется его прием в комбинации с ингибиторами протонной помпы. Домперидон оказывает противорвотный эффект, обладает благоприятным профилем безопасности при использовании по зарегистрированным показаниям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастропарез, прокинетики, задержка опорожнения желудка, антродуоденальная координация, противорвотный эффект.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмедов В.А. Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):252–258. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258.

Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics

V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Prokinetic agents, or prokinetics, are medications that increase and coordinate muscle contractions in the gastrointestinal (GI) tract, including the coordination between various segments of the intestine, and thereby promote the transport of intraluminal content. This paper reviews the current approaches to the use of prokinetics for GI motor disorders. The author addresses the studies on various classes of drugs with prokinetic action that target different pathological mechanisms (including abnormalities of anthro-duodenal coordination manifesting with subjective symptoms and objective delay in stomach emptying). Meanwhile, to date, many of these medications are not approved in the Russian Federation. Domperidon, a drug that is currently used in routine practice and approved in Russia, still proves to be relevant. In functional dyspepsia, gastroparesis, and gastroesophageal reflux disease, this medication is recommended in combination with proton pump inhibitors. Domperidon provides an antiemetic effect and has a favorable safety profile when used for approved indications.

KEYWORDS: functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, gastroparesis, prokinetics, delay in stomach emptying, anthro-duodenal coordination, antiemetic effect.

FOR CITATION: Akhmedov V.A. Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):252–258 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258.

ВВЕДЕНИЕ

Прокинетики — это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого [1]. Прокинетики проявляют фармакологическую активность в селективных областях ЖКТ, что определяется расположением рецепторных мишеней для их фармакологического действия.

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА

Существуют три преобладающие двигательные дисфункции, которые могут приводить к различным проявлениям или симптомам у пациентов с функциональной диспепсией: задержка опорожнения желудка, дисфункция аккомодации желудка и пилорическая дисфункция. Симптомами, связанными с задержкой опорожнения желудка, являются тошнота, рвота и вздутие в верхней части живота, при этом боль не является типичным симптомом задержки опорожнения желудка [2]. Нарушения

аккомодации желудка обычно связаны с постпрандиальным дистресс-синдромом, компонентом функциональной диспепсии. Так, среди пациентов с клиническими симптомами постпрандиального дистресс-синдрома около 25% имеют задержку опорожнения желудка, около 25% — нарушение аккомодации желудка и около 25% — сочетание этих моторных дисфункций [3].

Выявление нарушений опорожнения желудка требует точного теста. В настоящее время существуют три прямых и одно косвенное измерение аккомодации желудка. К трем прямым методам относятся: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, измерение проксимального объема желудка с помощью баростата (для чего нагнетается давление воздуха внутри податливого полиэтиленового баллона и поддерживается постоянным с помощью электронного насоса, всасывающего или нагнетающего воздух, а непрерывный мониторинг объема внутри баллона обеспечивает измерение объема желудка) [4], внутриспросветная манометрия с высоким разрешением в проксимальном отделе желудка [5]. Косвенное измерение аккомодации желудка происходит путем приема питательного напитка с постоянной скоростью его поступления до достижения максимально допустимого, этот метод позволяет оценить ощущение в желудке [6]. Применение данного метода также позволяет косвенно оценить аккомодацию желудка, если калорийность напитка составляет менее 750 ккал, поскольку существует линейная корреляция между применением данного метода и объемом аккомодации желудка, измеренным баростатом, при калорийности жидкого питания ниже 750 ккал [6]. Проводились попытки использовать двухмерную визуализацию области проксимального отдела желудка сразу после приема пищи для оценки аккомодации желудка, однако впоследствии было установлено, что эти измерения неточные по сравнению с трехмерным изображением, и поэтому метод 2D-визуализации требует дальнейшей валидации [7].

Была продемонстрирована взаимосвязь между ускорением опорожнения желудка и улучшением симптомов на фоне применения домперидона [2]. Нарушения опорожнения желудка могут быть уменьшены путем воздействия на специфические рецепторы, включая серотонинергические 5-HT₄, а также рецепторы дофамина D_{2/3} и рецепторы нейрокина 1 (NK1) [8]. Фактически подходы к улучшению постпрандиальной аккомодации были связаны с уменьшением симптомов функциональной диспепсии, например с использованием серотонинергического агониста 5-HT_{1A} буспилона, или с использованием акотиамида — антагониста ацетилхолинэстеразы и антагониста пресинаптических M₁ и M₂ мускариновых рецепторов [8]. Эти мускариновые рецепторы участвуют в ингибировании высвобождения ацетилхолина. Следовательно, являясь антагонистом этих рецепторов и ингибируя ацетилхолинэстеразу, акотиамид приводит к повышению локального уровня ацетилхолина, который является стимулирующим передатчиком в кишечной нервной системе и парасимпатических нервных путях [9].

Нарушения функции привратника трудно оценить неинвазивно, и на сегодняшний день доступны два подхода, требующие внутриспросветных измерений. Это антропило-дуоденальная манометрия и применение устройства Endoflip (эндоскопический функциональный зонд для визуализации просвета желудка). При проведении антропило-

дуоденальной манометрии используются близко расположенные манометрические датчики для измерения давления и определяется активность привратника по комбинации фазовых и тонических сокращений, а также по комбинации активности антрального и дуоденального фазового давления при манометрическом отслеживании [10].

Устройство Endoflip представляет собой длинный (8 или 16 см) зонд, состоящий из 16 парных электродов для импедансной планиметрии, установленных на катетере и расположенных внутри баллона, который заполнен проводящей жидкостью (баллон обычно раздувается при введении 40–50 мл жидкости); электроды возбуждения на обоих концах баллона генерируют слабый электрический ток. Электроды импеданса измеряют напряжение, по которому устройство вычисляет площади поперечного сечения согласно закону Ома (напряжение сопротивления / ток) на каждом интервале между электродами. Таким образом, измеряя давление одновременно с площадью поперечного сечения, можно рассчитать индекс растяжимости [11].

ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ — НОВЫЕ И ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ

Несколько агонистов 5-HT₄-рецепторов «нового поколения» являются селективными для 5-HT₄-рецепторов без риска побочных эффектов, к ним относятся пруклоприд, велусетраг, наронаприд и фелцисетраг [12] (последние три препарата в РФ не зарегистрированы). Пруклоприд одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения хронических запоров. В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 34 пациентов с моторными расстройствами верхних отделов ЖКТ (28 с идиопатическим, 6 с диабетическим гастропарезом) часть из них получали пруклоприд по 2 мг 1 р/сут, часть — плацебо в течение 4 нед. с 2-недельным отмывочным периодом. Пруклоприд был эффективен в облегчении симптомов, вызванных общим гастропарезом, по индексу кардинальных симптомов субшкалы тошноты/рвоты, сытости / сытости и вздутия живота, при этом также улучшалась общая оценка качества жизни пациентов [13]. Аналогично была показана эффективность велусетрага при лечении пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом [14]. Внутривенное введение фелцисетрага сопровождалось значительным ускорением опорожнения желудка, транзита по тонкой кишке и опорожнения толстой кишки по сравнению с использованием плацебо у пациентов с гастропарезом и ранее подтвержденной задержкой опорожнения желудка; при этом препарат хорошо переносился [15]. В рандомизированном исследовании [16] в двух параллельных группах препарат фелцисетраг (ТАК-954), вводимый пациентам на искусственной вентилиации легких и с непереносимостью энтерального питания, определяемой как остаточный объем желудка ≥ 200 мл, привел к увеличению доли пациентов с нормальным опорожнением желудка по сравнению с метоклопрамидом, назначаемым по 10 мг 4 р/сут. Велусетраг и фелцисетраг (ТАК-954) не оказывали существенного влияния на тонус коронарных сосудов по данным фармакологических исследова-

ний. Кроме того, эти препараты не оказывали негативного влияния на сердечный ритм и функцию тромбоцитов [17]. Фелцисетраг обладает высоким сродством (pK_i 9,4) к человеческим рекомбинантным 5-HT_4 -рецепторам с более чем 2000-кратной селективностью по отношению к этим рецепторам [18].

Другим потенциальным механизмом усиления нервно-мышечной функции желудка является противовоспалительный эффект, который может способствовать стимуляции блуждающего нерва. Это было продемонстрировано с помощью агониста 5-HT_4 прукалоприда, который модифицировал реакцию клеток T_2 -хелперов и уменьшал интенсивность развившейся послеоперационной кишечной непроходимости [19].

При расстройствах верхних отделов ЖКТ, связанных с повышенной чувствительностью желудка, таких как функциональная диспепсия, дофаминергический антагонист $D_{2/3}$ тразпиروبен (ТАК-506) (в РФ не зарегистрирован) принимался в виде питательного напитка в течение 1 нед., что приводило к значительному увеличению объема желудка по сравнению с исходным уровнем [20]. Более того, в плацебо-контролируемом исследовании [21] назначение антагониста рецептора NK1 апрепитанта сопровождалось улучшением клинических симптомов гастропареза, включая тошноту. Данный эффект может отражать известное влияние антагонистов рецепторов NK1 на рвотный центр в стволе головного мозга, сходное с действием, связанным с уменьшением вызванной химиотерапией рвоты. Другой потенциальный механизм симптоматического эффекта может быть связан с увеличением объема желудка натощак и аккомодации без негативного влияния на опорожнение желудка, что было продемонстрировано в исследовании с участием здоровых добровольцев [22]. Как показали результаты рандомизированного контролируемого исследования [23], применение нового антагониста рецептора NK1 — традипитанта (в РФ не зарегистрирован) сопровождалось улучшением симптомов гастропареза в течение 4 нед.

Еще одним перспективным направлением улучшения моторики желудка является применение агонистов рецепторов грелина. Грелин состоит из 28 аминокислот, преимущественно локализуется в желудке, стимулирует аппетит. Введение фармакологической дозы рекомбинантного человеческого грелина повышало тонус проксимального отдела желудка за счет центральных и периферических эффектов [24], а в некоторых исследованиях он также ускорял опорожнение желудка у пациентов с гастропарезом [25]. Синтетический пентапептид, агонист рецептора грелина (RM-131), обладает в 130 раз более мощным действием, чем природный грелин [26, 27]. Агонист рецепторов грелина реламорелин увеличивает частоту дистальных антральных сокращений, не препятствуя аккомодации желудка и не изменяя насыщение после приема пищи у здоровых добровольцев, что отличает его действие от действия макролидного антибиотика эритромицина [28].

Одними из наиболее изученных препаратов с прокинети́ческим действием являются агонисты мотилиновых рецепторов. К ним относятся макролидные антибиотики, которые стимулируют желудочно-кишечные мотилиновые рецепторы (особенно желудочные). Эритромицин улучшает опорожнение желудка и временно улучшает симптомы, до того как происходит подавление рецептора мотилина (примерно через 4 нед. после начала терапии), что заметно по появлению тахифилаксии или снижению эффек-

тивности лечения [29]. Одна из привлекательных сторон эритромицина проявляется в том, что он стимулирует фундальные и антральные сокращения, одновременно подавляя сократительную способность привратника [30]. Текущая рекомендуемая доза для госпитализированных пациентов с гастропарезом составляет 1,5–3,0 мг/кг (внутривенная инфузия в течение 45 мин) каждые 6–8 ч, для амбулаторного лечения гастропареза рекомендуется 125 мг перорально в течение нескольких недель. Побочные эффекты, возникающие при лечении эритромицином, включают боль в животе, тошноту и диарею. Наибольшую осторожность следует проявлять при одновременном применении эритромицина с препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, дилтиазем, верапамил или домперидон), поскольку лекарственные взаимодействия могут вызвать внезапную сердечную смерть [31].

Одним из перспективных направлений прокинети́ческой терапии является воздействие на дно желудка. Исследования показали, что применение акотиамида улучшает аккомодацию и опорожнение желудка после приема жидкой пищи [32] и улучшает симптомы у пациентов с функциональной диспепсией [33]. Применение некоторых агонистов рецепторов 5-HT_4 , таких как тегацерод (в РФ не зарегистрирован), у пациентов с функциональной диспепсией с нормальным опорожением желудка также сопровождалось усилением аккомодации желудка [34]. Это служит обоснованием для их применения при функциональной диспепсии. В исследовании с использованием одновременного измерения аккомодации желудка и опорожнения в ответ на употребление в пищу круто сваренных яиц было показано, что у некоторых пациентов нарушение опорожнения может быть результатом чрезмерной аккомодации желудка с задержкой движения твердой пищи от фундального до антрального отдела [35]. Это наблюдение предполагает, что стимуляция проксимального отдела желудка с уменьшенной аккомодацией желудка может фактически усилить опорожнение желудка у пациентов с гастропарезом.

В последние годы все чаще признается, что у пациентов, длительно принимающих опиоидные препараты, может развиваться гастропарез [36]. Опиоиды могут вызывать пилорическую дисфункцию в дополнение к угнетению моторной функции антрального отдела, что способствует задержке опорожнения желудка [37]. Поэтому важно оценить, может ли целевое воздействие на привратник или ингибирование действия опиоидов быть терапевтическим подходом к лечению задержки опорожнения желудка, частично обусловленной пилорической дисфункцией. Хотя классический фармакологический подход к лечению нарушения функции привратника при гастропарезе включает инъекции ботулинического токсина (имеется опыт, свидетельствующий о его эффективности, особенно при инъекциях в более высоких дозах) [38], но проведенное плацебо-контролируемое исследование [39] не продемонстрировало эффективности данного метода.

ДОМПЕРИДОН — ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В большинстве стран только два препарата одобрены к применению для лечения гастропареза: метоклопрамид и домперидон. Оба лекарственных средства являются антагонистами дофаминовых (D_2) рецепторов. Действие

эндогенного трасмиттера дофамина заключается в ингибировании высвобождения ацетилхолина, что сопровождается снижением моторики желудка и проксимального отдела тонкой кишки [40]. Эти ингибирующие эффекты эндогенного дофамина устраняются при назначении антагонистов D₂-рецепторов. В целом метоклопрамид и домперидон показали сходную эффективность в отношении облегчения симптомов, хотя побочные эффекты со стороны центральной нервной системы чаще наблюдались при применении метоклопрамида [41].

Важно, что домперидон оказывает противорвотный эффект. Рекомендуемая начальная доза домперидона при гастропарезе составляет 10 мг внутривенно и может быть увеличена (при необходимости) до 20 мг внутривенно перед сном. В недавно проведенном в Японии исследовании применение домперидона оказалось безопасным в I триместре беременности, не вызвав повышенного риска общих серьезных врожденных пороков развития у плода [42]. Безопасность домперидона в отношении развития тяжелых желудочковых аритмий была подтверждена в недавно проведенном исследовании [43], в котором применение препарата не увеличивало риск развития нарушений ритма и было таким же безопасным, как применение итиприда и мозаприда (в РФ не зарегистрирован). Систематический обзор 28 исследований показал уменьшение симптомов у 64%, уменьшение случаев госпитализации у 67% и ускорение опорожнения желудка у 60% пациентов с диабетическим гастропарезом, при этом риск побочных эффектов со стороны центральной нервной системы был намного ниже, чем при применении метоклопрамида, поскольку домперидон не проникает через гематоэнцефалический барьер [44]. Безопасное применение домперидона в качестве препарата, купирующего рвоту, было описано еще в 1977 г. у 27 пациентов с развившейся послеоперационной тошнотой и рвотой [45]. В клинической практике рекомендуемая доза домперидона составляет от 10 мг 3 р/сут и перед сном (последний прием) [44]. Рекомендуется избегать его применения только тем пациентам, скорректированный интервал QT_c у которых на электрокардиограмме составляет >470 мс для мужчин и >450 мс для женщин [46].

В проведенном исследовании было показано, что ночной дуоденогастральный рефлюкс желчи и pH желудка у пациентов с функциональной диспепсией значительно уменьшались после лечения домперидоном ($p=0,015$, $p=0,021$) [47]. Оценка тяжести ночных диспепсических симптомов также была значительно снижена после лечения домперидоном ($p=0,010$, $p=0,015$, $p=0,026$), что положительно коррелировало со снижением ночного рефлюкса желчи или pH желудка ($r=0,736$, $r=0,784$, $r=0,753$ или $r=0,679$, $r=0,715$, $r=0,697$, $p=0,039$, $p=0,036$, $p=0,037$ или $p=0,043$, $p=0,039$, $p=0,040$) [47]. Следовательно, при возникновении у пациентов с функциональной диспепсией ночных диспепсических симптомов, которые могут быть связаны с чрезмерным ночным дуоденогастральным рефлюксом желчи, терапия домперидоном может облегчить эти симптомы.

Аналогичный позитивный эффект был получен при включении домперидона в терапию пациентов с хроническим поверхностным гастритом. В качестве объектов исследования были отобраны 96 пациентов с хроническим поверхностным гастритом, которые были разделены

на контрольную группу ($n=48$) и тестовую группу ($n=48$) с использованием двойного слепого метода [48]. Пациенты в контрольной группе получали омепразол, в то время как пациенты в тестовой группе получали домперидон в комбинации с омепразолом. Наблюдались и анализировались клинические эффекты в обеих группах. После лечения улучшение показателей в тестовой группе, где дополнительно назначался домперидон, было выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Общая частота ответов в тестовой группе составила 97,92% (47/48), что выше, чем в контрольной группе (75,00%). После лечения эффект восстановления слизистой оболочки желудка в тестовой группе был выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$) [48]. На основании полученных результатов был сделан вывод, что домперидон в комбинации с омепразолом позволяет достичь идеального эффекта при лечении пациентов с хроническим поверхностным гастритом, что имеет большое значение для лечения и прогноза.

В настоящий момент применение домперидона (Мотилорус®) в качестве противорвотного средства сохраняет свою актуальность. В проведенном в 2019 г. исследовании [49] при опросе оказалось, что около 45% опрошенных итальянских врачей назначали прокинетические противорвотные средства в начале лечения опиоидами. Наиболее часто назначались для этой цели прокинетики, такие как метоклопрамид и домперидон (84%), за ними следовали антагонисты 5-HT₃-рецепторов (8%), нейролептики (6%) и кортикостероиды (2%). В проведенном исследовании [50] по оценке безопасности домперидона при лечении тошноты и рвоты, связанной с инфузией дигидроэрготамина у пациентов с мигренью, было проанализировано 103 последовательные госпитализации 90 пациентов, поступивших для внутривенного введения дигидроэрготамина. Большинство пациентов были направлены на лечение хронической мигрени с аурой ($n=53$), остальные — на лечение мигрени без ауры ($n=46$). Домперидон вводился в 85 из 103 случаев и хорошо переносился в дозах до 80 мг/сут. Значительный побочный эффект в виде акатии наблюдался лишь у одного пациента. Исходная ЭКГ со скорректированным интервалом QT (QT_c) была получена у всех пациентов. Повторная ЭКГ после домперидона проведена у 21 пациента, исходные характеристики которых не отличались от группы в целом. Интервал QT_c не различался до и после введения домперидона. Таким образом, домперидон оказался безопасным при лечении тошноты, связанной с инфузией дигидроэрготамина в стационаре.

На рынке РФ зарегистрировано около 20 различных торговых наименований лекарственных средств с международным непатентованным наименованием действующего вещества «домперидон». Особого внимания заслуживают отечественные дженерики, так как обычно они имеют преимущество по цене, например препарат Мотилорус®, производимый в Самарской области. Мотилорус® выпускается в лекарственной форме диспергируемых таблеток, обладает мятым вкусом и соответствует всем необходимым требованиям по качеству.

В недавно вышедших рекомендациях по ведению пациентов с функциональной диспепсией, основанных на доказательной медицине, в качестве терапии второй линии рекомендуется применение прокинетических препаратов, в частности антагонистов дофаминовых рецепторов (уровень доказательств В) и агонистов 5-HT₄-рецепторов

(уровень доказательств В) [51]. Что касается обновленных рекомендаций по диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), то добавление прокинетики в схему лечения пациентов не позволяло достигать лучшего контроля за симптомами заболевания, однако способствовало улучшению показателей качества жизни [52]. В недавно проведенном метаанализе [53] публикаций, включающих рандомизированные контролируемые исследования по сравнению комбинированного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) плюс прокинетики с монотерапией ИПП в отношении общего улучшения симптомов ГЭРБ, проводился анализ 16 исследований с участием 1446 пациентов (719 в группе ИПП плюс прокинетики и 727 в группе монотерапии ИПП). По результатам данного исследования показано, что лечение пациентов с ГЭРБ с применением ИПП плюс прокинетики приводило к значительному уменьшению симптомов ГЭРБ независимо от типа прокинетики, рефрактерности и этнической принадлежности пациентов. Кроме того, было обнаружено, что лечение пациентов с применением ИПП плюс прокинетики в течение не менее чем 4 нед. было эффективнее по сравнению с монотерапией ИПП в отношении общего показателя улучшения симптомов, при этом нежелательные явления, наблюдаемые в ответ на лечение комбинацией ИПП плюс прокинетики, не отличались от тех, которые наблюдались при монотерапии ИПП [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проведены обширные исследования по изучению воздействия различных классов лекарств, обладающих прокинетиическим действием, нацеленных на различные патофизиологические механизмы, включая нарушение антроподоуоденальной координации, проявляющиеся субъективными симптомами и объективной задержкой опорожнения желудка. Полученные результаты открывают хорошие перспективы для разработки эффективных методов лечения функциональной диспепсии и гастропареза. Использующийся на сегодняшний день в клинической практике препарат домперидон (например, препарат Мотилорус®) по-прежнему сохраняет актуальность: при лечении пациентов с функциональной диспепсией, гастропарезом и ГЭРБ рекомендуется его прием в комбинации с ИПП. ▲

Литература / References

- Acosta A., Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):97–111. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.008.
- Sarosiek I., Van Natta M., Parkman H.P. et al. Effect of Domperidone Therapy on Gastroparesis Symptoms: Results of a Dynamic Cohort Study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e452–e464. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.063.
- Chedid V., Halawi H., Brandler J. et al. Gastric accommodation measurements by single photon emission computed tomography and two-dimensional scintigraphy in diabetic patients with upper gastrointestinal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(6):e13581. DOI: 10.1111/nmo.13581.
- Bouras E.P., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. *Single photon emission computed tomography. Gut.* 2002;51(6):781–786. DOI: 10.1136/gut.51.6.781.
- Carbone F., Tack J., Hoffman I. The Intra-gastric Pressure Measurement: A Novel Method to Assess Gastric Accommodation in Functional Dyspepsia Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):918–924. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001386.
- Tack J., Caenepeel P., Piessevaux H. et al. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut.* 2003;52(9):1271–1277. DOI: 10.1136/gut.52.9.1271.
- Orthey P., Dadparvar S., Parkman H.P., Maurer A.H. Enhanced Gastric Emptying Scintigraphy to Assess Fundic Accommodation Using Intra-gastric Meal Distribution and Antral Contractility. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(2):138–143. DOI: 10.2967/jnmt.118.215566.
- Mounsey A., Barzin A., Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(2):84–88. PMID: 31939638.
- Cangemi D.J., Lacy B.E. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):509–517. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000677.
- Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870.
- Vosoughi K., Ichkhanian Y., Jacques J. et al. Role of endoscopic functional luminal imaging probe in predicting the outcome of gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6):1289–1299. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.044.
- Tack J., Camilleri M., Chang L. et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745–767. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x.
- Carbone F., Van den Houte K., Clevers E. et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–1274. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304.
- Kuo B., Barnes C.N., Nguyen D.D. et al. Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(10):1090–1097. DOI: 10.1111/apt.16344.
- Chedid V., Brandler J., Arndt K. et al. Randomised Study: Effects of the 5-HT₄ Receptor Agonist Felcisetrag vs Placebo on Gut Transit in Patients with Gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;53(9):1010–1020. DOI: 10.1111/apt.16304.
- Chapman M.J., Jones K.L., Almansa C. et al. Blinded, Double-Dummy, Parallel-Group, Phase 2a Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Highly Selective 5-Hydroxytryptamine Type 4 Receptor Agonist in Critically Ill Patients with Enteral Feeding Intolerance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(1):115–124. DOI: 10.1002/jpen.1732.
- Beattie D.T., Armstrong S.R., Vickery R.G. et al. The Pharmacology of TD-8954, a Potent and Selective 5-HT₄ Receptor Agonist with Gastrointestinal Prokinetic Properties. *Front Pharmacol.* 2011;2:25. DOI: 10.3389/fphar.2011.00025.
- Beattie D.T., Higgins D.L., Ero M.P. et al. An In Vitro Investigation of the Cardiovascular Effects of the 5-HT₄ Receptor Selective Agonists, Velusetrag and TD-8954. *Vascul Pharmacol.* 2013;58(1–2):150–156. DOI: 10.1016/j.vph.2012.11.002.
- Stakenborg N., Labeeuw E., Gomez-Pinilla P.J. et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut.* 2019;68(8):1406–1416. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317263.

20. Kuo B., Scimia C., Dukes G. et al. Randomised Clinical Trial: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Trazpiroben (TAK-906), a Dopamine D 2/D 3 Receptor Antagonist, in Patients with Gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(3):267–280. DOI: 10.1111/apt.16451.
21. Pasricha P.J., Yates K.P., Sarosiek I. et al. Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders. *Gastroenterology.* 2018;154(1):65–76.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.033.
22. Jacob D., Busciglio I., Burton D. et al. Effects of NK1 receptors on gastric motor functions and satiation in healthy humans: results from a controlled trial with the NK1 antagonist aprepitant. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(5):G505–G510. DOI: 10.1152/ajpgi.00197.2017.
23. Carlin J.L., Lieberman V.R., Dahal A. et al. Efficacy and Safety of Trapidant in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(1):76–87.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.029.
24. Tack J., Depoortere I., Bisschops R. et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut.* 2006;55(3):327–333. DOI: 10.1136/gut.2004.060426.
25. Camilleri M., Papanthanasopoulos A., Odunsi S.T. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(6):343–352. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.72.
26. Van der Ploeg L., Laken H., Sharma S. et al. Preclinical gastrointestinal prokinetic efficacy and endocrine effects of the ghrelin mimetic RM-131. *Life Sci.* 2014;109(1):20–29. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.003.
27. Shin A., Camilleri M., Busciglio I. et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care.* 2013;36(1):41–48. DOI: 10.2337/dcl2-1128.
28. Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870.
29. Thielemans L., Depoortere I., Perret J. et al. Desensitization of the human motilin receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(3):1397–1405. DOI: 10.1124/jpet.104.081497.
30. Parkman H.P., Pagano A.P., Vozzelli M.A., Ryan J.P. Gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in rabbit stomach. *Am J Physiol.* 1995;269(3 Pt 1):G418–G426. DOI: 10.1152/ajpgi.1995.269.3.G418.
31. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1089–1096. DOI: 10.1056/NEJMoa040582.
32. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N. et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):540–545. e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x.
33. Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–828. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454.
34. Tack J., Janssen P., Bisschops R. et al. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distention in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(2):e32–e39. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01613.x.
35. Wang X.J., Burton D.D., Breen-Lyles M., Camilleri M. Gastric accommodation influences proximal gastric and total gastric emptying in concurrent measurements conducted in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):G759–G767. DOI: 10.1152/ajpgi.00008.2021.
36. Hasler W.L., Wilson L.A., Nguyen L.A. et al. Opioid Use and Potency Are Associated With Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients With Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(7):1285–1294.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.013.
37. Camilleri M., Sanders K.M. Opiates, the Pylorus, and Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2020;159(2):414–421. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.072.
38. Coleski R., Anderson M.A., Hasler W.L. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci.* 2009;54(12):2634–2642. DOI: 10.1007/s10620-008-0660-9.
39. Arts J., Holvoet L., Caenepeel P. et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1251–1258. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x.
40. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E. et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379–390. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x.
41. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A. et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37; quiz 38. DOI: 10.1038/ajg.2012.373.
42. Ishikawa T., Obara T., Akazawa M. et al. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester exposure to propulsives: A health administrative database study in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(2):196–205. DOI: 10.1002/pds.5370.
43. Song B.G., Lee Y.C., Min Y.W. et al. Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia. *Sci Rep.* 2020;10(1):12158. DOI: 10.1038/s41598-020-69053-4.
44. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):726–733. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.065.
45. Helters J.H. Preliminary report of domperidone (R 33182), a new antiemetic compound. A pilot study. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1977;28(4):245–250. PMID: 613705.
46. Cowan A., Garg A.X., McArthur E. et al. Cardiovascular Safety of Metoclopramide Compared to Domperidone: A Population-Based Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;4(5):e110–e119. DOI: 10.1093/jcag/gwaa041.
47. Chen S.L., Ji J.R., Xu P. et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(5):613–617. DOI: 10.3748/wjg.v16.i5.613.
48. Wang F., Zhang X., Wang J. Effects of domperidone in combination with omeprazole in the treatment of chronic superficial gastritis. *Pak J Med Sci.* 2017;33(2):306–309. DOI: 10.12669/pjms.332.11778.
49. Giusti R., Mazzotta M., Filetti M. et al. Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting: a survey about Italian physicians' practice. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3531–3535. DOI: 10.1007/s00520-019-4663-1.
50. Robbins N.M., Ito H., Scheinman M.M., Goadsby P.J. Safety of domperidone in treating nausea associated with dihydroergotamine infusion and headache. *Neurology.* 2016;87(24):2522–2526. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003429.
51. Miva H., Nagahara A., Asakawa A. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7.
52. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M. et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061.
53. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K. et al. 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. DOI: 10.5056/jnm20161.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7603-6093.

Контактная информация: Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.04.2022.

Поступила после рецензирования 27.04.2022.

Принята в печать 26.05.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7603-6093.

Contact information: Vadim A. Akhmedov, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Financial Disclosure: author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 04.04.2022.

Revised 27.04.2022.

Accepted 26.05.2022.

Мотилорус

Домперидон 10 мг

**Противорвотное средство
центрального действия**



Противорвотный препарат центрального и периферического действия



Удобная лекарственная форма диспергируемых таблеток



Имеет приятный мятный вкус

БЫСТРАЯ ПОМОЩЬ
ПРИ ТОШНОТЕ!



Реклама

РУ ЛП-007276 от 10.08.2021 информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Препарат отпускает по рецепту врача. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265

Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии

М.А. Ливзан, М.М. Федорин

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является наиболее частым побочным эффектом антимикробной терапии. В представленной публикации рассмотрены вопросы формирования ААД, связанные с непосредственным влиянием антибактериального препарата на стенку кишки и модуляцией состава микробиоценоза кишечника, включая идиопатическую ААД и ААД, связанную с инфекцией *Clostridioides difficile*. Поиск литературы проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: антибиотик-ассоциированная диарея, микробиота, моторная активность кишечника, пребиотики, пробиотики, диарейный синдром. Систематизированы механизмы влияния состава микробиоты на моторику кишечника, а также механизмы действия пробиотиков. Механизмы формирования ААД гетерогенны, что определяет дифференцированный подход к профилактике заболевания и ведению больных. Среди этиологических факторов ААД наибольшее значение придается *C. difficile*, грамположительной аэробной спорообразующей палочке, обладающей резистентностью к большинству антибиотиков. С целью профилактики развития идиопатической и связанной с инфекцией *C. difficile* ААД и восстановления нормальной микрофлоры кишечника пациентам из группы риска должны быть рекомендованы пробиотики, среди которых одним из наиболее эффективных является *Saccharomyces boulardii*, которая может применяться как в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик-ассоциированная диарея, микробиота, пробиотики, диарейный синдром, сахаромицеты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Федорин М.М. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):259–265. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265.

Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches

M.A. Livzan, M.M. Fedorin

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is one of the most common adverse effects of antimicrobial therapy. This paper discusses AAD pathogenesis related to the direct effect of an antibiotic on the intestinal wall and modulation of gut microbiocenosis composition (including idiopathic and *Clostridioides difficile*-associated AAD). Searching the keywords "antibiotic-associated diarrhea", "microbiota", "intestinal motor activity", "prebiotics", "probiotics", "diarrheal syndrome" for publications indexed in the PubMed and Google Scholar databases was performed. Mechanisms of the effect of microbiota composition on intestinal motility and mechanisms of action of probiotics are systematized. Pathogenic mechanisms of AAD are heterogeneous, thereby requiring a differentiated approach to its prevention and management strategy. Among the etiological agents of AAD, *Clostridioides difficile*, a grampositive aerobic spore-forming bacillus that is resistant to most antibiotics, is of particular importance. To prevent idiopathic and *Clostridioides difficile*-associated AAD and recover healthy gut microflora, high-risk patients are recommended with probiotics. Among probiotics, *Saccharomyces boulardii* that is used as monotherapy or in combination therapy is one of the most effective ones.

KEYWORDS: antibiotic-associated diarrhea, microbiota, probiotics, diarrheal syndrome, Saccharomyces.

FOR CITATION: Livzan M.A., Fedorin M.M. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice: preventive and therapeutic approaches. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):259–265 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-259-265.

ВВЕДЕНИЕ

Рациональная антибактериальная терапия стала одной из приоритетных задач для мировой и отечественной медицины. Растущая антибиотикорезистентность, более высокая скорость появления новых патогенов в сравнении со скоростью синтеза новых молекул с антимикробной активностью, развитие в ряде случаев побочных эффектов антибактериальных препаратов диктуют необходимость, с одной стороны, строгого соблюдения показаний к назначению антибактериальных средств с определенной кли-

ническими рекомендациями продолжительностью и курсовой дозой, а с другой — учета и минимизации рисков, ассоциированных с применением антибиотиков [1, 2].

В реальной клинической практике наиболее частым побочным эффектом антимикробной терапии следует признать антибиотик-ассоциированную диарею (ААД), которая развивается с частотой до 25% от всех случаев применения антибиотиков [1]. Формирование данного осложнения, помимо дополнительных рисков возникновения электролитных нарушений и снижения качества жизни па-

циентов, также способствует формированию резистентных штаммов бактерий [1, 3].

Настоящий обзор подготовлен с целью систематизации данных о механизмах развития ААД, подходов к ее профилактике, диагностике и терапии.

ААД: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Антибиотик-ассоциированная диарея, являющаяся одним из наиболее распространенных осложнений антибиотикотерапии, характеризуется наличием жидкого стула не менее 3 раз в сутки на фоне проведения антибактериальной терапии или в течение 2 мес. после ее окончания. Таким образом, ААД — это диарея, хронологически связанная с применением антибактериальных средств при отсутствии других этиологических факторов [1, 2].

Механизмы формирования ААД гетерогенны, что определяет дифференцированный подход к профилактике заболеваний и ведению больных.

Прежде всего, возможно формирование ААД в связи с непосредственным влиянием антибактериального лекарственного средства на стенку кишки. Так, применение амоксициллина в комбинации с ингибиторами β -лактамаз усиливает моторную активность тонкой кишки за счет активации III фазы мигрирующего моторного комплекса, которая характеризуется интенсивными ритмическими сокращениями стенки кишки, обеспечивающими в норме транзит в толстую кишку до половины общего объема содержимого тонкой кишки [4]. Механизмы, способствующие непосредственному усилению моторики тонкой кишки при приеме амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой, изучены недостаточно. Предполагается, что амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой имеет сродство к рецепторам в стенке тонкой кишки либо оказывает паракринное влияние, о чем свидетельствует усиление двигательной активности тонкой кишки у большинства больных ААД уже в первые 10 мин после приема препарата [4]. Все 14-членные макролиды, среди которых влияние на моторную функцию пищеварительного тракта наиболее изучено у эритромицина, являются агонистами рецептора мотилина. Эритромицин стимулирует двигательную активность антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки за счет активации III фазы мигрирующего моторного комплекса, вместе с тем снижая тонус пилорического сфинктера, что приводит к возникновению диареи [5]. Кроме того, по данным отдельных исследований, эритромицин может повышать концентрацию мотилина в плазме крови [6]. Неомицин и тетрациклин обладают энтеротоксическим эффектом. Изменения слизистой оболочки кишечника на ультраструктурном уровне у здоровых людей отмечаются уже через неделю после начала приема антибиотика в виде: укорочения кишечных ворсинок; инфильтрации собственной оболочки кишечника плазматическими клетками, эозинофилами и макрофагами; интенсификации процессов митоза энтероцитов, которые ассоциируются с развитием диарейного синдрома и регрессируют после окончания приема антибиотика [7]. Введение цефтриаксона и цефоперазона может приводить к развитию билиарной недостаточности вследствие нарушения процессов дегидроксилирования желчных кислот и формирования цефтриаксон-кальциевого комплекса, выпадающего в осадок в желчных путях у детей с формирова-

нием цефтриаксон-ассоциированного холелитиаза [8]. Билиарная недостаточность создает условия для нарушения процессов эмульгирования жиров и активации ферментов поджелудочной железы, развития синдрома мальдигестии и усиления кишечной перистальтики [6].

При ААД, связанной с непосредственным влиянием антибактериального лекарственного средства на стенку кишки, не происходит увеличения объема каловых масс, не возникает электролитных нарушений, а синдром диареи купируется самостоятельно после прекращения приема антибактериальных средств.

Другой тип ААД связан с модуляцией состава микробиоценоза кишечника и протекает в двух вариантах. Первый вариант, так называемая идиопатическая ААД, протекает без проявлений интоксикации и встречается в 70–80% всех случаев ААД. Лечение антибиотиками оказывает выраженное негативное влияние на количественный и качественный состав как полостной, так и пристеночной микробиоты кишечника, проявляющееся уже через несколько дней от начала терапии. Вместе с тем наблюдается значительное распространение штаммов бактерий, содержащих гены резистентности [9]. Деструктивное действие антибактериальных препаратов связано не только с прямым бактерицидным и бактериостатическим действием на определенные штаммы, входящие в антимикробный спектр препарата. Сложные патогенетические взаимодействия между бактериальными видами могут быть нарушены вследствие прерывания цепочек утилизации и синтеза веществ отдельными штаммами, попавшими в спектр действия антибиотика [10]. Дисбиоз наиболее часто проявляется в виде снижения количества представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и избыточного роста представителей *Enterobacteriaceae*, что снижает устойчивость к колонизации патогенными бактериями и увеличивает возможность развития энтеропатогенных бактерий, антибиотикорезистентных штаммов, таких как ванкомицин-резистентный энтерококк [11, 12]. Кроме того, измененный состав кишечной микробиоты ассоциирован с нарушением целостности эпителиального кишечного барьера и повышением кишечной проницаемости. Так, снижение представительств *Bifidobacteriaceae* приводит к падению выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), участвующих в модуляции воспалительных процессов, поддержании целостности эпителиального барьера и регуляции моторной активности кишки, что, помимо ААД, создает риски развития воспалительных заболеваний кишечника и функциональных заболеваний толстой кишки [13–15]. Стоит отметить, что влияние различных групп антибиотиков на кишечную микробиоту существенно различается. Так, лечение фторхинолонами подавляет аэробную грамотрицательную флору, создавая тем самым условия для роста грамположительных палочек и дрожжей [16]. Ванкомицин подавляет рост представителей *Enterococcus*, *Clostridioides*, *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, что способствует росту резистентных энтерококков, некоторых видов *Lactobacillaceae* и условно-патогенных *Enterobacteriaceae* [11]. Цефалоспорины III поколения в высоких концентрациях выделяются с калом и оказывают негативное воздействие на *Enterobacteriaceae*, в то же время позволяя развиваться представителям *Enterococcus* и *Candida*, а также инфекции *C. difficile* [17]. Терапия метронидазолом, несмотря на эффективность в отношении анаэробов, ассоциирована с незначительными изменениями состава кишечной ми-

крофлоры и увеличением представительства лактобацилл. Однако использование метронидазола в комбинации с кларитромицином при эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* способствует росту *Enterococcus* и макролидореzистентных грамотрицательных штаммов, подавляя при этом представителей *Escherichia*, *Bifidobacteria* и *Bacteroides* [9]. Изменения в составе кишечной микробиоты могут сохраняться до 4 лет после завершения курса антибиотикотерапии [18].

В общем анализе крови больного не выявляется лейкоцитоза и увеличения скорости оседания эритроцитов, а при проведении эндоскопии не выявляется макроскопических изменений слизистой оболочки кишки при отсутствии других органических заболеваний [19].

Другим вариантом этого типа является ААД, связанная с инфекцией *C. difficile* — анаэробной спорообразующей грамположительной палочкой, передающейся фекально-оральным путем. Споры бактерии устойчивы к воздействию тепла, кислоты и антибиотиков, что способствует ее распространению в медицинских учреждениях и создает условия для рецидива заболевания даже после эрадикации вегетативных форм инфекции. Псевдомембранозный колит впервые был описан в 1883 г. *C. difficile* была обнаружена впервые в 1935 г. исследователями Hall и O'Toole в кале новорожденных и названа *Bacillus difficilis* из-за сложностей с выделением и культивированием [20, 21]. Сегодня инфекция *C. difficile* остается актуальной проблемой мирового здравоохранения, что связано с ростом заболеваемости, смертности и расходов на ее лечение. Так, ежегодно в США регистрируется около полумиллиона случаев заболевания *C. difficile*, из которых 20 тыс. случаев заканчиваются смертью пациента. В Европе частота заболевания составляет примерно 7 случаев на 10 000 койко-дней [22, 23]. Прием антибактериальных препаратов способствует нарушению состава микробиоты толстой кишки, снижая колонизационную резистентность и формируя нишу для распространения *C. difficile*. Основными факторами вирулентности *C. difficile* являются белковые токсины А и В, которые вызывают инактивацию *Rho* ГТФазы эпителиоцитов, нарушают формирование актинового цитоскелета клеток с их последующим апоптозом или некрозом. *C. difficile* вызывает повреждение эпителиального барьера слизистой оболочки толстой кишки с активацией воспалительных процессов в стенке кишки и выбросом провоспалительных цитокинов в системный кровоток [24]. Применение антибиотиков является главным фактором риска развития клостридиальной инфекции, наиболее часто развитие заболевания наблюдается при лечении цефалоспоридами, фторхинолонами, клиндамицином и некоторыми пенициллинами. В связи со значительным разнообразием клинических проявлений принято классифицировать *C. difficile*-ассоциированную инфекцию в зависимости от тяжести заболевания. Легкой степенью считают наличие диареи в сочетании с абдоминальной болью. Тяжелое течение заболевания характеризуется водянистой диареей с кровью и гипоальбуминемией в сочетании с лейкоцитозом более $15 \times 10^9/\text{л}$ или болезненностью при пальпации живота. Осложненным течением заболевания считают случаи водянистой диареи с кровью в сочетании с одним или более признаками из следующих: лихорадка выше $38,5^\circ\text{C}$, илеус, изменение сознания, повышение уровня лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$ или снижение менее $2 \times 10^9/\text{л}$, а также тяжелая органная недостаточность [25].

Диагностика инфекции, вызванной *C. difficile*, помимо наличия характерной клинической картины, включает в себя выявление токсинов *C. difficile* в фекалиях пациентов с диареей [25]. В клинической практике наиболее часто применяют иммуноферментный анализ для определения токсинов А и В в кале. Чувствительность теста составляет 75–95%, специфичность — 83–98% [26]. Исследование глутаматдегидрогеназы позволяет выявить *C. difficile* у пациента, однако тест не дает возможности дифференцировать токсигенные и нетоксигенные штаммы *C. difficile*, поскольку фермент глутаматдегидрогеназа синтезируется всеми штаммами. Высокой чувствительностью и специфичностью обладает тест амплификации нуклеиновых кислот для токсигенного штамма *C. difficile*, однако применение его в клинической практике весьма ограничено [25]. Эндоскопическая картина псевдомембранозного колита характеризуется наличием бляшек диаметром до 1–2 см желто-зеленого цвета, плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой. Между наложениями виднеются участки гиперемированной слизистой оболочки кишки. При попытке удаления пленки слизистая кишки кровоточит. В более тяжелых случаях наложения могут полностью покрывать слизистую оболочку толстой кишки с формированием очагов некроза и язв [27]. Гистологическое исследование биопсийного материала не является рутинным исследованием при установлении инфекции *C. difficile*, однако может иметь большое значение для дифференциальной диагностики. При легком течении заболевания во время гистологического исследования можно обнаружить скопления фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. Тяжелое течение заболевания характеризуется также включением в бляшки поверхностной части крипт и расширением просвета крипт. В финальной стадии заболевания слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы, замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, в слизистой оболочке выявляется большое количество кровоизлияний [25, 28].

В условиях планируемой антибактериальной терапии крайне важно выделение факторов риска развития ААД: возраст старше 65 лет, иммунодефицитные состояния, длительный прием ингибиторов протонной помпы, глюкокортикостероидов, проведение химиотерапии, длительная госпитализация, повторный прием антибактериальных средств. Именно в этой когорте лиц необходимо проводить профилактику, направленную на поддержание микробиома в условиях антибактериальной терапии.

Состав микробиоты является одним из важных факторов, определяющих двигательную активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 1).

Так, продукты жизнедеятельности микроорганизмов взаимодействуют с толл-подобными рецепторами и дендритными клетками. Система толл-подобных рецепторов оказывает влияние на функцию энтеральной нервной системы и нервно-мышечную передачу, определяя моторную активность кишки. Синтезируемые КЦЖК регулируют выделение цитокинов Т-хелперами и генерацию регуляторных Т-клеток, ингибируя воспалительные процессы путем снижения экспрессии гистоновой деацетилазы [29]. Микробиота ЖКТ регулирует выработку серотонина путем повышения его синтеза энтерохром-аффинными клетками через высвобождение метаболитов, таких как дезоксихолат, который активирует трансмембранные рецепторы, сопряженные с G-белком,

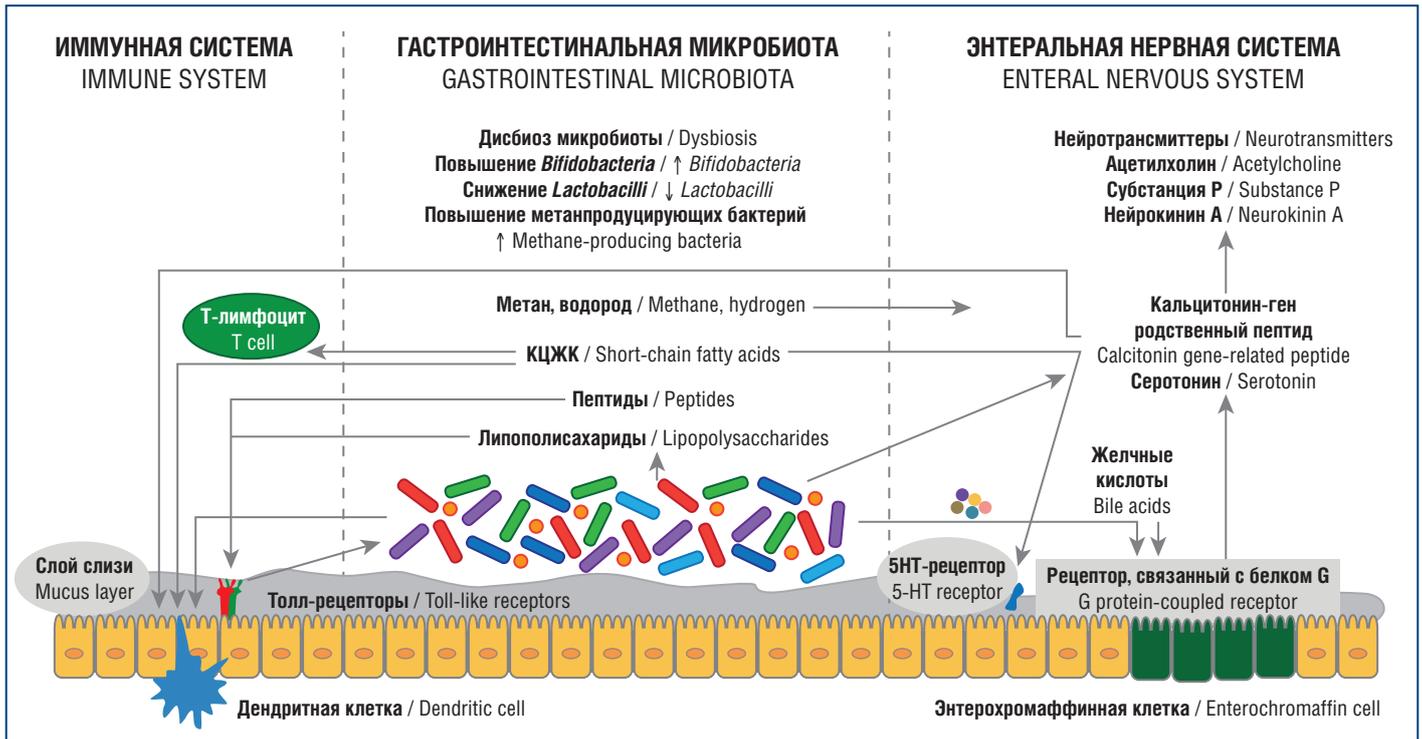


Рис. 1. Механизмы влияния микробиоты на моторику кишечника. Адаптировано по [31]

Fig. 1. Mechanisms of the effect of microbiota of intestinal motility (adapted from [31])

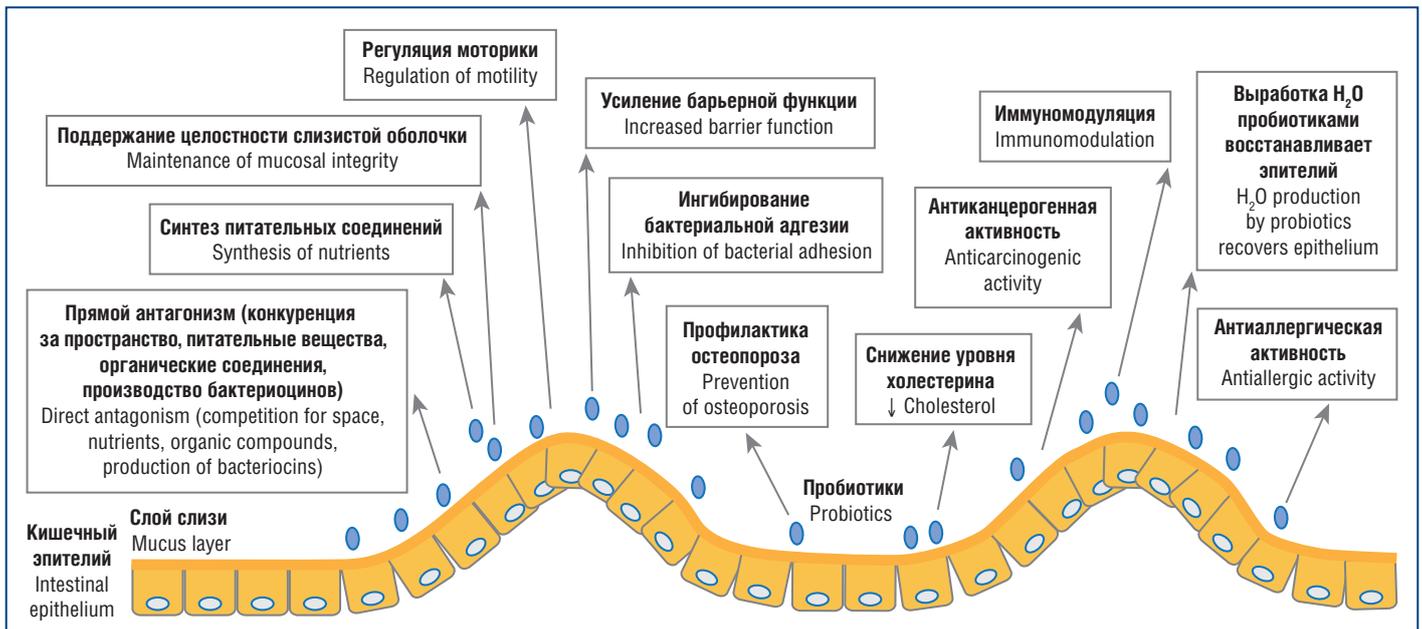


Рис. 2. Механизмы действия пробиотиков

Fig. 2. Mechanism of action of probiotics

экспрессируемые энтерохромаффинными клетками. Серотонин также высвобождается из энтерохромаффинных клеток в ответ на выработку кишечной микробиотой КЦЖК и стимулирует рецепторы афферентных волокон, что приводит к сократительной активности гладкой мускулатуры кишки [30]. Кроме того, ряд микроорганизмов способен к самостоятельной выработке серотонина. Кальцитонин-ген родственный пептид модулирует функцию дендритных клеток и участвует в передаче информации о составе кишечной микробиоты в центральную

нервную систему [31]. Хотя опубликованы некоторые данные о влиянии газов, выделяющихся в процессе жизнедеятельности микробиоты ЖКТ (метан, водород), на моторику кишечника через энтеральную нервную систему, однако механизмы эти пока малоизучены [32].

Таким образом, модуляция кишечной микробиоты позволяет нормализовать моторную активность кишечника. Среди препаратов, оказывающих положительное влияние на состав кишечной микробиоты, выделяют: пробиотики, содержащие живые штаммы микроорганизмов;

пребиотики, стабилизирующие среду обитания и стимулирующие рост нормальной микрофлоры; симбиотики, сочетающие в себе свойства пре- и пробиотиков [33, 34]. Механизмы действия пробиотиков представлены на рисунке 2.

Восстановление нормальной микрофлоры кишки в результате приема про-, пре- и симбиотиков способствует ограничению пространства для патогенной флоры в просвете кишки. Пробиотические организмы вступают в конкуренцию с патогенными бактериями за питательные вещества в полости кишки, способствуют поддержанию концентрации питательных веществ для симбионтных микроорганизмов и нормального уровня pH в полости кишки [34, 35]. Кроме того, ряд пробиотических штаммов способен к самостоятельной выработке бактерицидных веществ [36]. Выработка провоспалительных цитокинов и инициация фагоцитоза макрофагами в условиях приема пробиотиков осуществляется путем стимуляции толл-подобных рецепторов продуктами жизнедеятельности симбиотических микроорганизмов, что позволяет снизить уровень воспаления в стенке кишки. Ряд пробиотических штаммов участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и способствует повышению секреции IgA в слизистой оболочке. Прием пробиотиков позволяет уменьшить концентрацию воспалительных цитокинов, снижая выраженность воспалительных процессов [37]. Отдельные штаммы оказывают положительное влияние на обмен холестерина за счет деконъюгации желчных кислот или связывания эндогенного или экзогенного холестерина и свободных желчных кислот с микробной клеткой [38].

С целью профилактики ААД пробиотики должны быть рекомендованы пациентам из группы риска с выбором пробиотических культур, продемонстрировавших свою эффективность и безопасность по данным клинических исследований и метаанализов.

В 2017 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, включивший 17 рандомизированных клинических исследований с 3631 пациентом, которые продемонстрировали эффективность применения пробиотиков для снижения риска развития ААД (8,0% в группе приема пробиотиков против 17,7% в контрольной группе, ОР 0,49, 95% ДИ 0,36–0,66). Наибольшая эффективность была продемонстрирована для штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) и *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) [39]. Установлено, что эффективность пробиотиков наиболее высока при начале приема в течение 24 ч после введения первой дозы антибиотика. Пробиотические штаммы следует назначать во время лечения антибиотиками, а затем продолжать прием в течение не менее 2 нед. после завершения курса антибиотикотерапии. Большинство метаанализов продемонстрировали наибольшую эффективность пробиотиков при суточной дозе не менее 10^9 – 10^{10} микроорганизмов [40].

Особо актуальным вопрос выбора пробиотического штамма стал в эпоху пандемии COVID-19. Так, до 95% госпитализированных пациентов с COVID-19 получают антибактериальные препараты для предотвращения вторичных бактериальных инфекций. Кроме того, опубликованы предположения исследователей о возможной модуляции иммунного ответа на инфекцию COVID-19 при приеме пробиотиков, что позволило бы снизить вероятность избыточного иммунного ответа с развитием «цитокинового шторма» [40].

Систематический обзор, включивший 249 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивались 22 наиболее распространенных пробиотиков, позволил установить наибольшую эффективность в профилактике и лечении ААД препаратов, содержащих штаммы: *S. boulardii*, смесь трех штаммов *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*) и *L. casei* [41].

Эффективность профилактики развития инфекции *C. difficile* при приеме антибиотиков была оценена в метаанализе, включившем 23 рандомизированных клинических исследования. Наибольшую эффективность продемонстрировали четыре пробиотика: *S. boulardii CNCM I-745*, *L. casei DN114001*, трехштаммовая смесь *L. acidophilus CL1285*, *L. casei LBC80R* и *L. rhamnosus CLR2* и двухштаммовая смесь *L. acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* [42]. В руководстве Американской гастроэнтерологической ассоциации по профилактике инфекции *C. difficile* подчеркнута важность специфичности штаммов пробиотиков. Рекомендовано четыре типа пробиотиков для первичной профилактики *C. difficile*: *S. boulardii CNCM I-745*, смесь *L. acidophilus CL1285*, *L. casei LBC80R* и *L. rhamnosus CLR2* «Bio-K+» и две смеси *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (с включением или без включения *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*) [43].

Сахаромицеты *S. boulardii CNCM I-745* (Энтерол®) представляют собой пробиотические грибы из шкурки плодов личи. Впервые *S. boulardii* были выделены исследователем Н. Boulard в 1923 г. в Индокитае. Систематический обзор, включивший 27 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 5029 пациентов, продемонстрировал эффективность и безопасность *S. boulardii* в 84% случаев. Метаанализ выявил значительную терапевтическую эффективность *S. boulardii* в профилактике ААД (ОР 0,47, 95% ДИ 0,35–0,63, $p < 0,001$) [44]. Прием препарата Энтерол® позволяет снизить риск развития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, связанной с *C. difficile*, в 3 раза [45].

Штамм *S. boulardii CNCM I-745* рекомендован для профилактики и лечения ААД у пациентов с COVID-19 с обязательным дальнейшим врачебным контролем динамики тяжести состояния пациента [46]. При приеме *S. boulardii CNCM I-745* (Энтерол®) увеличивается синтез КЦЖК, в частности ацетата, бутирата и пропионата, что способствует более быстрой регенерации кишечного эпителия и росту собственной облигатной микрофлоры. *S. boulardii CNCM I-745* оказывает антимикробное действие, обусловленное антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *C. difficile*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* [47]. Препарат расщепляет бактериальные цито- и энтеротоксины, способствует повышению ферментативной функции кишечника, а также обладает естественной устойчивостью к антибиотикам, благодаря чему может эффективно применяться уже во время проведения курса антибактериальной терапии. Лиофилизированные *S. boulardii* синтезируют гормоноподобные субстанции спермин и спермидин, стимулирующие восстановление эпителиального кишечного барьера, что сопровождается повышением ферментативной активности кишечника за счет стимуляции выработки ферментов лактазы, сахарозо-изомальтазы и мальтазы [24]. Активация работы транспортного канала SGLT-1 усиливает всасывание питательных веществ, натрия и глюкозы [48]. *S. boulardii* также оказывают стимулирующую

щее действие на иммунную систему кишечника, повышая секрецию IgA [48]. *S. boulardii* проходят через пищеварительный тракт в неизменном виде без колонизации и полностью выводятся из организма в течение 2–5 дней после прекращения приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на высокую распространенность ААД, сегодня существуют эффективные средства профилактики и лечения этого заболевания, среди которых ведущее место занимают пробиотики. Одним из наиболее эффективных препаратов для профилактики и лечения ААД является пробиотическая культура *S. boulardii*, которая может успешно применяться для профилактики идиопатической и связанной с инфекцией *C. difficile* ААД, а также в качестве монотерапии для коррекции идиопатической ААД и в составе комбинированной терапии для лечения инфекции *C. difficile*. ▲

Литература / References

- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292–307. DOI: 10.1159/00016879.
- Nasiri M.J., Goudarzi M., Hajikhani B. et al. Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 2018;50:32–37. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.011.
- Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Пособие для врачей-терапевтов. Под ред. Драпкиной О.М. М.: Видокс; 2019. [Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care: A manual for general practitioners. Ed. Drapkina O.M. M.: Vidox; 2019 (in Russ.).]
- Gomez R., Fernandez S., Aspirot A. et al. Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):780–784. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824204e4.
- Peeters T., Matthijs G., Depoortere I. et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):G470–G474. DOI: 10.1152/ajpgi.1989.257.3.G470.
- Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. DOI: 10.1086/514958.
- Dobbins W.O. 3rd, Herrero B.A., Mansbach C.M. Morphologic alterations associated with neomycin induced malabsorption. *Am J Med Sci*. 1968;255:63–77. DOI: 10.1097/00000441-196801000-00011.
- Park H.Z., Lee S.P., Schy A.L. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1665–1670. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90667-a.
- Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–268. DOI: 10.1159/000443360.
- Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F. et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. DOI: 10.1371/journal.pone.0009836.
- Yin J., Prabhakar M., Wang S. et al. Different Dynamic Patterns of β -Lactams, Quinolones, Glycopeptides and Macrolides on Mouse Gut Microbial Diversity. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126712. DOI: 10.1371/journal.pone.0126712.
- Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(4):e00974. DOI: 10.1128/mBio.00974-15.
- Fukuda S., Toh H., Hase K. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011;469(7331):543–547. DOI: 10.1038/nature09646.
- Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки

и и повышенный уровень кишечной проницаемости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;6(190):50–56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.

[Fedorin M.M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;6(190):50–56 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.

15. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Федорин М.М. Профилактика колоректального рака у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека*. 2021;28(7):8–14. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.7.8-14. [Bikbavova G.R., Livzan M.A., Fedorin M.M. Prevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Farmateka*. 2021;28(7):8–14 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.7.8-14.

16. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):41–48. DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80134-1.

17. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):101–114. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00066-4.

18. Nyberg S.D., Osterblad M., Hakanen A.J. et al. Long-term antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from human intestinal microbiota after administration of clindamycin. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(6–7):514–520. DOI: 10.1080/00365540701199790.

19. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078–3104. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.

20. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(7):526–536. DOI: 10.1038/nrmicro2164.

21. Mullish B.H., Williams H.R. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237–241. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-237.

22. Davies K.A., Longshaw C.M., Davis G.L. et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1208–1219. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.

23. De Roo A.C., Regenbogen S.E. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49–57. DOI: 10.1055/s-0040-1701229.

24. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1848–1880. DOI: 10.3390/toxins2071848.

25. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):56–65. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.

[Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V. et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65.

26. Crobach M.J., Planche T., Eckert C. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 4:S63–S81. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.03.010.

27. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(8):854–864. DOI: 10.5858/arpa.2012-0205-RA.

28. Culligan E.P., Sleator R.D. Advances in the Microbiome: Applications to *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med*. 2016;5(9):83. DOI: 10.3390/jcm509083.

29. Kieffer D.A., Martin R.J., Adams S.H. Impact of Dietary Fibers on Nutrient Management and Detoxification Organs: Gut, Liver, and Kidneys. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1111–1121. DOI: 10.3945/an.116.013219.

30. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(5):R1269–R1276. DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2002.

31. Dimidi E., Christodoulides S., Scott S.M., Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut

- Motility and Constipation. *Adv Nutr.* 2017;8(3):484–494. DOI: 10.3945/an.116.014407.
32. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(1):31–40. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.31.
33. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021.
34. Гаус О.В., Ливзан М.А. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? *Consilium medicum.* 2020;22(12):37–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309. [Gaus O.V., Livzan M.A. Pro and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect? *Consilium medicum.* 2020;22(12):37–43 (in Russ).], DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309.
35. Hart S.P., Marshall D.J. Spatial arrangement affects population dynamics and competition independent of community composition. *Ecology.* 2009;90(6):1485–1491. DOI: 10.1890/08-1813.1.
36. LeBlanc J.G., Chain F., Martin R. et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017;16(1):79. DOI: 10.1186/s12934-017-0691-z.
37. Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. *Front Immunol.* 2020;11:2192. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02192.
38. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl-1):S49–S66. DOI: 10.1093/advances/nmy063.
39. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2017;6(4):21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021.
40. Kullar R., Johnson S., McFarland L.V., Goldstein E.J.C. Potential Roles for Probiotics in the Treatment of COVID-19 Patients and Prevention of Complications Associated with Increased Antibiotic Use. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(4):408. DOI: 10.3390/antibiotics10040408.
41. Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209205. DOI: 10.1371/journal.pone.0209205.
42. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2015;4(2):160–178. DOI: 10.3390/antibiotics4020160.
43. Preidis G.A., Weizman A.V., Kashyap P.C., Morgan R.L. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):708–738.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.060.
44. McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202–2222. DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
45. Surawicz C.M., McFarland L.V., Elmer G., Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(10):1285–1287. PMID: 2679049.
46. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)». (Электронный ресурс.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 05.05.2022). [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022)". (Electronic resource.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (access date: 05.05.2022) (in Russ.)].
47. Czerucka D., Dahan S., Mograbi B. et al. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun.* 2000;68(10):5998–6004. DOI: 10.1128/IAI.68.10.5998-6004.2000.
48. Buts J.P., Bernasconi P., van Craynest M.P. et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res.* 1986;20(2):192–196. DOI: 10.1203/00006450-198602000-00020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Федорин Максим Михайлович — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Контактная информация: Федорин Максим Михайлович, e-mail: maxim.f@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.04.2022.

Поступила после рецензирования 27.04.2022.

Принята в печать 26.05.2022

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Chancellor Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Maxim M. Fedorin — Resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

Contact information: Maxim M. Fedorin, e-mail: maxim.f@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 04.04.2022.

Revised 27.04.2022.

Accepted 26.05.2022

Энтерол®

Сахаромицеты буларди

ПРИ
ПРИЕМЕ
АНТИБИОТИКОВ



ПРИ
ОТРАВЛЕНИИ



ПРИ
ВИРУСЕ



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**ПРИ ДИАРЕЕ
ВДРУГ — ЭНТЕРОЛ®
НАДЕЖНЫЙ ДРУГ**



СПОСОБСТВУЕТ СОХРАНЕНИЮ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

РУ: П-Н-011277, ЛП-002433 000 «БИОКОДЕКС» 119049, г. Москва, Якиманский пер., д.6, стр.1. Тел.: +7 (495) 783-26-80 www.enterol.ru, www.biocodex.ru. ENT202109-CX-02.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-266-271

Экзокринная недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы и других проблемах органов пищеварения: диагностика и коррекция

Е.Ю. Плотникова^{1,2}, К.А. Краснов^{1,2}, О.А. Краснов¹¹ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия²ГАУЗ ККБСМП, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены современные данные об экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). Подробно рассмотрены этиология и патогенез формирования ЭНПЖ не только панкреатогенного характера на фоне хронического панкреатита, рака поджелудочной железы, муковисцидоза, но и при таких заболеваниях, как целиакия, сахарный диабет. Описаны современные тесты для оценки экзокринной функции поджелудочной железы. Особое внимание уделено доступному и довольно информативному при средней и тяжелой степени ЭНПЖ методу определения уровня панкреатической (фекальной) эластазы 1. Его преимуществами являются отсутствие влияния на результат диеты или голодания, возможность проведения на фоне заместительной терапии панкреатином. Также в статье рассмотрены правила коррекции ЭНПЖ с использованием ферментных препаратов, стратегии лечения при отсутствии ответа на заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, предусматривающие, в частности, использование кислотосупрессивной терапии. Отмечены важность своевременности назначения и адекватности доз ферментных препаратов для устранения мальдигестии и мальабсорбции, а также совершенствование стратегий преодоления pH-барьеров желудка и кишечника для обеспечения надлежащей доставки ферментов в двенадцатиперстную кишку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: поджелудочная железа, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, сахарный диабет, целиакия, муковисцидоз, панкреатическая эластаза 1, панкреатин, омепразол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Плотникова Е.Ю., Краснов К.А., Краснов О.А. Экзокринная недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы и других проблемах органов пищеварения: диагностика и коррекция. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):266–271. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-266-271.

Exocrine insufficiency in pancreatic diseases and other digestive disorders: diagnosis and management

E.Yu. Plotnikova^{1,2}, K.A. Krasnov^{1,2}, O.A. Krasnov¹¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²M.A. Podgorbunskiy Kuzbass City Hospital of Emergency Medical Aid, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews recent data on exocrine pancreatic insufficiency (EPI). The authors describe in detail the etiology and pathogenesis of both pancreatogenic EPI (resulting from chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis) and EPI resulting from celiac disease or diabetes. Current tests for assessing exocrine function of the pancreas are discussed. This article focuses on the available and informative test to measure pancreatic (fecal) elastase 1 levels in moderate-to-severe EPI. Its advantages are the lack of the effect of diet or fasting on test results and the possibility of performing this test in the setting of pancreatic enzyme replacement therapy. The authors also uncover the rules of correcting EPI using enzymes and management strategies in pancreatic enzyme replacement therapy non-responders involving, in particular, acid suppression therapy. Timely prescription of enzymes in adequate doses to address maldigestion and malabsorption and improvement of strategies to overcome gastric and intestinal pH barriers to guarantee proper enzyme delivery in the duodenum are important.

KEYWORDS: pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic cancer, diabetes, celiac disease, cystic fibrosis, pancreatic (fecal) elastase 1, pancreatin, omeprazole.

FOR CITATION: Plotnikova E.Yu., Krasnov K.A., Krasnov O.A. Exocrine insufficiency in pancreatic diseases and other digestive disorders: diagnosis and management. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):266–271 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-266-271.

ВВЕДЕНИЕ

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) определяется дефицитом экзокринных ферментов поджелудочной железы (ПЖ), что приводит к неспособности поддерживать нормальное пищеварение. Это неадекватное переваривание питательных веществ и, особенно, жировая мальабсорбция, которая наблюдается, когда уро-

вень интрадуоденальной липазы падает ниже 5–10% от ее нормы [1, 2], что приводит к панкреатической стеаторее, снижению массы тела и, потенциально, к снижению качества жизни [2, 3]. Кроме того, ЭНПЖ при муковисцидозе или хроническом панкреатите (ХП) характеризуется уменьшением выработки бикарбонатов, снижая кишечный pH, что приводит к нарушению конъюгации жиров желчными

кислотами [3]. Нарушение пищеварения усугубляется снижением секреции ПЖ липазы и колипазы, что еще больше замедляет гидролиз внутрипросветного жира.

Ведущей причиной ЭНПЖ является ХП [3, 4]. Другие причины ЭНПЖ включают острый панкреонекроз в анамнезе, рак ПЖ, операции на ПЖ, муковисцидоз. Непанкреатическая этиология включает глютенную болезнь, сахарный диабет (СД), болезнь Крона, операции на желудке, операции по шунтированию или резекции двенадцатиперстной кишки, синдром короткой кишки и синдром Золлингера — Эллисона [3]. Симптомы ЭНПЖ могут включать стеаторею (желтовато-желтый, рыхлый, жирный, обильный стул с неприятным запахом), дискомфорт в животе, вздутие живота и снижение массы тела. Хотя плавающий на поверхности воды кал часто считают признаком стеатореи, это не так; скорее прилипание к унитазу — более четкий признак стеатореи [3].

Причины развития ЭНПЖ

Хронический панкреатит представляет собой перманентный воспалительный процесс с необратимыми морфологическими изменениями ПЖ, это прогрессирующее фиброзно-воспалительное заболевание с устойчивым поражением ацинарных, протоковых и островковых клеток. Ежегодная заболеваемость ХП составляет 4–12 случаев на 100 000 населения, наблюдается тенденция к росту частоты этой болезни во всем мире [5, 6]. Этиология ХП включает хроническую интоксикацию (длительное воздействие алкогольных напитков и курение), гиперлипидемию, желчнокаменную болезнь, единичные и/или множественные генетические мутации (*PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC*, *CASR*, *CFTR*, *CLDN2* и *CPA1*), аутоиммунные заболевания [6]. Теории патогенеза включают окислительный стресс, токсико-метаболические нарушения, нарушение функции протоков или их обструкцию и некроз-фиброз ПЖ. ХП, как правило, прогрессирует с выраженной вариабельностью болей в животе и желудочно-кишечных симптомов, которые значительно снижают качество жизни. Как распространенность, так и частота ЭНПЖ и ХП в настоящее время недооценены. Так, распространенность ХП оценивается примерно в 50 случаев на 100 000, но это значительно заниженная цифра с учетом заболеваемости и средней выживаемости, которая составляет 100–200 случаев на 100 000 человек [6]. При ХП примерно у 20% пациентов со временем развивается ЭНПЖ в результате прогрессирующего нарушения функции ацинарных клеток [7]. P. Lauer et al. [7] обнаружили, что медиана продолжительности периода от начала симптоматического заболевания до ЭНПЖ была значительно больше при ХП с ранним началом (средний возраст начала 19,2 года), чем при хроническом идиопатическом панкреатите с поздним началом (средний возраст начала 56,2 года) или алкогольном панкреатите (средний возраст начала 43,9 года) — 26,3, 16,9 и 13,1 года соответственно. Неудивительно, что лечение ХП и его осложнений требует значительных ресурсов [8].

На фоне ЭНПЖ снижается всасывание жиров, включая незаменимые жирные кислоты, жирорастворимых витаминов А, D, E и K, кальция, магния, цинка, тиамина и фолиевой кислоты [9]. ЭНПЖ при ХП часто проявляется диареей, дискомфортом и/или болью в животе, потерей веса и выраженной стеатореей (>7 г жира в кале / 24 ч) [6]. Интермиттирующая или длительная мальнотриция в результате ЭНПЖ увеличивает частоту остеопении/остеопороза, переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и инфекций. Эти ос-

ложнения развиваются на фоне различий между исходным уровнем здоровья людей в результате воздействия социально-экономических (алкоголизм, курение и др.), географических или других факторов, с которыми связаны менее благоприятные исходы ХП, прежде всего мальнотриция [6].

Муковисцидоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутацией гена, который кодирует хлоридный канал, называемый регулятором трансмембранной проводимости (*CFTR*). В эпителиальных клетках протоков *CFTR* высокоэкспрессирован и обеспечивает транспортировку жидкости и анионов в просвет [10]. Дисфункция гена *CFTR* обуславливает уменьшение объема просветной жидкости и снижение pH, что приводит к преципитации белка в просвете протоков и нарушению нормальной функции ацинарных клеток. ЭНПЖ чаще всего наблюдается у детей при рождении или вскоре после него из-за внутриутробного повреждения экзокринного отдела ПЖ. D.L. Waters et al. [11] по результатам скрининга новорожденных с муковисцидозом показали, что у 63% детей имеется ЭНПЖ и почти у 30% с исходно сохраненной функцией ПЖ экзокринная недостаточность развивается в течение последующих 36 мес. Лица с мутациями класса IV, V или VI (менее тяжелые мутации гена *CFTR* и, следовательно, некоторая сохраненная функция *CFTR*), как правило, страдают от ЭНПЖ в более позднем возрасте [12, 13]. M. Corey et al. [14] сравнили 1000 пациентов из клиник по лечению муковисцидоза в Бостоне и Торонто и продемонстрировали, что длительная нелеченая ЭНПЖ связана с худшим долгосрочным исходом и что пациенты, которые придерживались диеты с высоким содержанием жиров (100 г и более в день) с более высокими дозами ферментов ПЖ, чувствовали себя лучше, чем те, кто находится на диете с низким содержанием жира и ферментов ПЖ. В целом недостаточность ПЖ, требующая пожизненной экзокринной заместительной терапии, обнаруживается примерно у 85% пациентов с муковисцидозом [10]. Рекомендуется, чтобы у детей и взрослых с муковисцидозом на один прием пищи доза липазы была 2500 единиц на 1 кг массы тела или 10 000 единиц липазы на 1 кг массы тела в день [3].

Операции на ПЖ. Факторами, которые способствуют развитию ЭНПЖ после операции на ПЖ, являются уменьшение объема ткани ПЖ, обширная денервация после диссекции лимфатических узлов и хирургически измененная анатомия [3]. Такие состояния, как рак ПЖ, внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования, предраковые муцинозно-кистозные поражения и доброкачественные опухоли ПЖ, могут привести к ЭНПЖ из-за обструкции панкреатического протока. Степень ЭНПЖ определяется характером операции и объемом резекции ПЖ и зависит от объема остаточной полноценно функционирующей паренхиматозной ткани ПЖ после операции [3]. Механизм развития ЭНПЖ у пациентов, перенесших операцию Уиппла (панкреатодуоденэктомию), может быть связан с неправильным соотношением секретируемых эндогенных панкреатических ферментов, смешивающихся с химусом. В крупных систематических обзорах сообщается о 19–80% случаев развития ЭНПЖ после дистальной панкреатэктомии [15–17], тем не менее этот широкий разброс может быть частично результатом использования различных диагностических методов [18, 19]. Послеоперационная частота развития ЭНПЖ после операции Уиппла составляет 56–98% [3]. С.М. Halloran et al. [20], проанализировав данные 40 пациентов, перенесших резекцию ПЖ по поводу злокачественного новообразования, обнаружи-

ли, что ЭНПЖ была распространенной и стойкой после операции, но не проявлялась выраженной симптоматикой, однако у этих пациентов было более низкое качество жизни.

Целиакия — это хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое может возникнуть у генетически предрасположенных людей, вызванное употреблением в пищу глютена. Распространенность этого заболевания в различных странах мира составляет примерно 1–2%. При глютеновой болезни экзокринная функция ПЖ по своей природе нормальная, но в результате атрофии ворсинок двенадцатиперстной кишки снижается уровень высвобождения холецистокинина-панкреазимина, что объясняет нарушение сокращения желчного пузыря и снижение экзокринной секреции ПЖ [3].

Сахарный диабет. Термин «островково-ацинарная ось» используется для описания эндокринно-экзокринной взаимосвязи внутри ПЖ, посредством которой реализуется физиологическое взаимодействие между этими различными типами клеток [3]. Патфизиологически СД может приводить к ЭНПЖ, и, наоборот, длительно существующая ЭНПЖ может быть фактором развития СД [2, 21]. При СД есть несколько возможных механизмов, которые могут привести к ЭНПЖ: отсутствие трофического действия инсулина, а также, потенциально, глюкагона и соматостатина на ацинарные клетки, аутоиммунное повреждение островковых клеток, вызывающее деструкцию как эндокринной, так и экзокринной ткани, и снижение экзокринной секреции ПЖ как осложнение диабетической невропатии. Таким образом, отсутствие выработки инсулина и аутоиммунные факторы при СД 1 типа объясняют более высокую наблюдаемую распространенность ЭНПЖ, чем при СД 2 типа (около 60% против 30%) [3].

Как диагностировать ЭНПЖ?

За последние несколько десятилетий было разработано множество тестов для выявления ЭНПЖ, которые классифицируются как прямые и непрямые измерения экзокринной функции ПЖ. Однако многие из них имеют низкую чувствительность или специфичность (например, уровень трипсина в сыворотке крови, количественный анализ жира в кале) и/или доступны только в ограниченных центрах (дыхательный тест со смешанными триглицеридами, мечеными изотопом C^{13}). Все тесты для функциональной оценки ПЖ делятся на зондовые и беззондовые [22].

- I. Зондовые — определение содержания бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом:
 1. Прямые — стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток ПЖ (секретин-панкреозиминный, секретин-церулеиновый, эуфилино-кальциевый тесты).
 2. Непрямые — стимуляция выработки секретина и панкреозимина (тест Лунда, солянокисло-масляный тест).
- II. Беззондовые тесты:
 1. Прямые — определение содержания панкреатических ферментов в кале (панкреатическая эластаза 1 (ПЭ-1), химотрипсин и др.).
 2. Непрямые — определение содержания продуктов гидролиза субстратов:
 - в кале (копроскопия, суточное выделение жира);
 - в моче (ПАБК-тест, панкреолауриловый тест, тест Шиллинга);
 - в выдыхаемом воздухе (триглицеридный, протеино-вый, амилазный и др.).

Секретин-панкреозиминный тест (СПЗТ) является «золотым стандартом» в диагностике патологии ПЖ. Этот тест позволяет отличить первичную недостаточность функции ПЖ от вторичной. Если имеет место первичная панкреатическая недостаточность, то снижается активность ферментов и бикарбонатов, объем секрета в дуоденальном просвете, так как поражена паренхима ПЖ (например, при ХП, муковисцидозе). При вторичной панкреатической недостаточности количество ферментов ПЖ в дуоденальном просвете при проведении СПЗТ окажется нормальным, так как ферменты синтезируются в достаточном количестве, но недостаточно активируются (например, при холестазах — из-за недостаточного количества желчных кислот, активирующих липазу в дуоденальном просвете) [22].

Хотя прямые тесты, стимулированные гормонами, остаются «золотым стандартом» для оценки внешнесекреторной функции ПЖ, они требуют громоздкого оборудования, сопряжены с дискомфортом для пациента, риском осложнений и являются малодоступными [23]. Тестирование может быть некомфортным для пациентов из-за введения трубки Дрейлинга через рот, внутривенного введения секретина или холецистокинина и периодического сбора секрета ПЖ из двенадцатиперстной кишки. Была разработана упрощенная версия этого теста, называемая эндоскопическим секретинным тестом для оценки функции ПЖ, но его диагностическая информативность для ЭНПЖ не доказана [24, 25]. Клиницисты часто используют эмпирическую оценку содержания ферментов ПЖ для постановки диагноза ЭНПЖ, основываясь, например, на сообщениях пациентов об уменьшении стеатореи на фоне приема ферментных препаратов [26]. Однако определение точных, неинвазивных биомаркеров нарушений функции ПЖ является приоритетом.

Неинвазивные функциональные тесты включают определение фекального химотрипсина, ПЭ-1, бентиромиды (NBT-ПАВА) или флуоресцеина дилаурата, 72-часовой анализ фекального жира [27, 28]. Анализы фекального химотрипсина ограничены тем, что химотрипсин склонен к протеолитической деградации, и анализ не может дифференцировать экзогенный химотрипсин, содержащийся в препаратах ферментов ПЖ [29]. Количественная (72-часовая) оценка жира в кале считается «золотым стандартом» среди непрямых тестов для оценки функции ПЖ [30, 31]. Однако этот тест, который измеряет глобальную мальабсорбцию жира за 3 сут, не очень удобен и, как правило, вызывает дискомфорт у пациентов.

Панкреатическая (фекальная) эластаза 1, впервые описанная Baló и Banga в 1950 г. [32], является представителем семейства протеазных ферментов, секретируемых ацинарными клетками. ПЭ-1 очень стабильна во всем кишечном тракте из-за отсутствия соответствующей протеолитической деградации [33], а исследования демонстрируют значительную корреляцию между уровнем ПЭ-1 и содержанием других ферментов ПЖ, таких как дуоденальная липаза, амилаза, трипсин и концентрация бикарбонатов [34, 35]. Анализ ПЭ-1 — это иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA), который позволяет оценить активность фермента даже при однократном приеме ферментных препаратов. ПЭ-1 была охарактеризована как высокочувствительный биомаркер умеренной и тяжелой недостаточности ПЖ с чувствительностью 73–100% и специфичностью 80–100% [36, 37].

Популяционное исследование среди 914 участников в Норвегии показало, что распространенность ЭНПЖ, ко-

торую определяли по уровню ПЭ-1 <200 мкг/г, составляет 11,5% [38]. В Словении среди 90 пациентов с серологическими и гистологическими признаками глютеневой болезни распространенность ЭНПЖ (ПЭ-1 <200 мкг/г) составила 4,4%, при этом по данным МРТ ни в одном случае не было выявлено изменений ПЖ [39]. ЭНПЖ (ПЭ-1 <200 мкг/г) была диагностирована у 15% бессимптомных выздоровевших алкоголиков в проспективном исследовании, проведенном в Бразилии [40]. Следовательно, ПЭ-1 может рассматриваться как скрининговый тест. Иммуноанализ на ПЭ-1 относительно недорог, требует менее 1 г кала и входит в отечественные клинические рекомендации по ХП [41]. На результаты анализа не влияет диета или голодание. Собранный образец стабилен до 14 дней при хранении в холодильнике. Поскольку измеряется концентрация ПЭ-1 в кале, водянистый кал почти всегда будет приводить к низким значениям фермента, поэтому этот тест следует проводить в клинических условиях, когда есть подозрение на ЭНПЖ, из сформированного кала. Кроме того, можно проводить исследование ПЭ-1 на фоне заместительной терапии панкреатином, поскольку ферменты свиньи не вступают в перекрестную реакцию с антителами к фекальной эластазе человека. В результате ПЭ-1 заменила «пробирочные тесты» и измерение жира в кале в большинстве центров и стала для многих единственным способом определения ЭНПЖ.

КОРРЕКЦИЯ ЭНПЖ

Пациентам с ЭНПЖ рекомендуется диета с низким содержанием жиров для минимизации боли в сочетании с заместительной ферментотерапией (ЗФТ) для эффективного лечения стеатореи. Жирорастворимые витамины А, D, E и К следует добавлять по показаниям и принимать вместе с ЗФТ [42], также рекомендуется отказ от курения и употребления алкоголя.

Основной целью ЗФТ является уменьшение выраженности симптомов, связанных с нарушением пищеварения, и предотвращение смертности, связанной с мальабсорбцией [43]. Перорально вводимые панкреатические ферменты были доступны, по крайней мере, с XIX в., когда для улучшения пищеварения использовались различные способы изготовления ферментов. В то время было известно, что перорально вводимые ферменты разрушаются в желудочном соке и что они наиболее эффективны при приеме в щелочной среде [44]. Обзор исследований начала XX в. по использованию ферментов ПЖ для лечения стеатореи, вторичной по отношению к внешнесекреторной недостаточности ПЖ, показал широкий разброс в эффективности, обусловив снижение частоты выявления стеатореи в среднем на 50% [45, 46]. Целью терапии ферментами ПЖ является восстановление нормального всасывания жира путем доставки «достаточного количества активной липазы в нужное место — в двенадцатиперстную кишку и проксимальную часть тощей кишки, причем в нужное время, т. е. параллельно с опорожнением желудка от питательных веществ» [47]. Эта цель остается труднодостижимой, несмотря на внедрение и использование современных высокоактивных ферментных препаратов [48–50].

Панкреатин следует принимать с первым кусочком еды и рассмотреть возможность добавления дополнительных ферментов во время или ближе к концу еды. Так, если при-

ем пищи длится менее 15 мин, все ферменты можно принимать в начале еды; при 15–30-минутном приеме пищи рекомендуется принимать половину ферментных препаратов с первой порцией, а другую половину — в середине еды; при более длительном приеме пищи рекомендуется принимать одну треть в начале, одну треть в середине и одну треть в конце. Обоснование приема ферментов ПЖ во время еды состоит в том, чтобы имитировать действие наших собственных эндогенных ферментов ПЖ. В частности, чем больше потребляется пищи и/или чем больше количество жира в рационе, тем выше уровень секреции эндогенных ферментов ПЖ; таким образом, количество употребленного панкреатина должно соответствовать этому.

Стратегии ведения при отсутствии ответа на ЗФТ ПЖ:

- увеличить дозировку панкреатина;
- проверить правильность приема препарата;
- добавить ингибиторы кислоты;
- рассмотреть возможность добавления ферментов во время и ближе к концу еды;
- рассмотреть возможность использования микросфер, к примеру, с добавлением ферментного препарата с быстрым высвобождением;
- рассмотреть возможность наличия сопутствующего желудочно-кишечного расстройства.

В Российской Федерации зарегистрирован препарат панкреатина Пензитал Гастро® («Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.», Индия) с энзимной активностью липазы 6000 ЕД FIP, амилазы — 4500 ЕД FIP, протеазы — 300 ЕД FIP (Federation International Pharmacopoeia — Федеративная международная фармакопея), это оптимально подобранный состав, аналогичный ферментам ПЖ человека. Панкреатические ферменты высвобождаются из препарата в щелочной среде тонкой кишки, так как защищены от действия желудочного сока кишечнорастворимой оболочкой. Препарат не содержит компонентов желчи, безопасен при заболеваниях печени и желчного пузыря. Пензитал Гастро® показан при ЭНПЖ, связанной с муковисцидозом, ХП или другими состояниями, при которых может потребоваться терапия ферментами ПЖ (обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока, состояние после приступа острого панкреатита и возобновления энтерального или перорального питания и др.). Препарат может быть рекомендован для улучшения переваривания пищи пациентам с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании (употреблении жирной пищи, переедании и т. д.) [51].

В сравнительном исследовании [52] была изучена эффективность препарата Пензитал у пациентов с ХП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые ($p \leq 0,05$) преимущества приема Пензитала, обеспечивавшего более частое уменьшение выраженности диспепсии, болевого синдрома, метеоризма, стеатореи, более существенное снижение содержания нейтрального жира по данным копрограммы. По мнению авторов, терапия Пензиталом позволяет улучшить качество жизни пациентов с нарушениями пищеварения на фоне ХП и ЖКБ, поскольку существенно уменьшает потребность в соблюдении диеты с низким содержанием жира и экстрактивных веществ [52].

В исследованиях [53, 54] с группами пациентов, сопоставимых по степени ЭНПЖ, Пензитал статистически значимо ($p \leq 0,05$) более выраженно уменьшал болевой синдром, выраженность диареи, креаторею и стеаторею по результатам копрограммы.

Для повышения эффективности ЗФТ в ряде случаев, как указано выше, возникает необходимость в назначении митотосупрессивных препаратов. Одним из них является Омитокс Гастро® (омепразол компании «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.», Индия), который зарегистрирован в Российской Федерации в дозах 10 и 20 мг и продемонстрировал высокую эффективность в ряде отечественных исследований [55, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частыми причинами ЭНПЖ у взрослых являются ХП и рак ПЖ, и клиницисты должны проявлять повышенную бдительность в отношении таких пациентов, когда решающее значение имеет ранняя диагностика и оптимизация лечения ЭНПЖ. Заместительная терапия ферментами ПЖ безопасна и эффективна при лечении ЭНПЖ, является неинвазивной, практически не имеет побочных эффектов. Она должна назначаться своевременно и в достаточной дозировке с целью уменьшения панкреатической стеатореи, устранения мальдигестии и мальабсорбции, служить профилактикой смертности, связанной с мальдигестией. Необходимы более эффективные стратегии для преодоления pH-барьеров желудка и кишечника, чтобы максимально обеспечить надлежащую доставку ферментов в двенадцатиперстную кишку. ▲

Литература / References

- DiMaggio E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288:813–815. DOI: 10.1056/NEJM197304192881603.
- Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2276–2286. DOI: 10.1038/ajg.2010.201.
- Struyvenberg M.R., Martin C.R., Steven D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15:29. DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y.
- Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42(Suppl 6):S381–S406. DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
- Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144:1282–1291.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.008.
- De la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J. et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):e63–e72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000917.
- Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994;107:1481–1487. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90553-3.
- Peery A.F., Crockett S.D., Barritt A.S. et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015;149:1731–1741.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.045.
- Duggan S.N., Smyth N.D., O'Sullivan M. et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29:348–354. DOI: 10.1177/0884533614528361.
- Olivier A.K., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308:G459–G471. DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2014.
- Waters D.L., Dorney S.F., Gaskin K.J. et al. Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med.* 1990;322:303–308. DOI: 10.1056/NEJM199002013220505.
- Bodewes F.A.J.A., Verkade H.J., Taminiau J.A.J.M. et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros.* 2015;14:169–177. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.01.006.
- Ledder O., Haller W., Couper R.T. et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954–1962. DOI: 10.1111/jgh.12785.
- Corey M., McLaughlin F.J., Williams M., Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:583–591. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90063-7.
- Schnelldorfer T., Lewin D.N., Adams D.B. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. *J Am Coll Surg.* 2007;204:1039–1045. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.045.
- Belyaev O., Herzog T., Chromik A.M. et al. Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:547–555. DOI: 10.1007/s00423-013-1076-3.
- Speicher J.E., Traverso L.W. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1006–1011. DOI: 10.1007/s11605-010-1184-0.
- Iacono C., Verlato G., Ruzzenente A. et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013;100:873–885. DOI: 10.1002/bjs.9136.
- Phillips M.E. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol.* 2015;15:449–455. DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.003.
- Halloran C.M., Cox T.F., Chauhan S. et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: A prospective study. *Pancreatol.* 2012;11:535–545. DOI: 10.1159/000333308.
- Soave D., Miller M.R., Keenan K. et al. Evidence for a causal relationship between early exocrine pancreatic disease and cystic fibrosis-related diabetes: a Mendelian randomization study. *Diabetes.* 2014;63:2114–2119. DOI: 10.2337/db13-1464.
- Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;7:93–101. [Gubergrits N.B. Possibilities of laboratory diagnostics of diseases of the pancreas. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2008;7:93–101 (in Russ.).]
- Lankisch P.G. Exocrine pancreatic function tests. *Gut.* 1982;23(9):777–798. DOI: 10.1136/gut.23.9.777.
- Erchinger F., Engjom T., Tjora E. et al. Quantification of pancreatic function using a clinically feasible short endoscopic secretin test. *Pancreas.* 2013;42(7):1101–1106. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182847a86.
- Stevens T., Parsi M.A. Update on endoscopic pancreatic function testing. *World J Gastroenterol.* 2011;17(35):3957–3961. DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3957.
- Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust.* 2010;193(8):461–467. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x.
- Dominguez-Munoz J.E., Hieronymus C., Sauerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(10):1834–1837.
- Loser C., Mollgaard A., Folsch U.R. Faecal elastase I: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996;39(4):580–586. DOI: 10.1136/gut.39.4.580.
- Stein J., Jung M., Sziegoleit A. et al. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996;42(2):222–226. PMID: 8595714.
- Van De Kamer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem.* 1949;177(1):347–355.
- Fine K.D., Ogunji F. A new method of quantitative fecal fat microscopy and its correlation with chemically measured fecal fat output. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(4):528–534. DOI: 10.1309/0T2W-NN7F-7T8Q-5N8C.
- Balo J., Banga J. The elastolytic activity of pancreatic extracts. *Biochem J.* 1950;46:384–387. DOI: 10.1042/bj0460384.
- Sziegoleit A., Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase I. *Gastroenterology.* 1991;100(3):768–774. DOI: 10.1016/0016-5085(91)80024-4.
- Beharry S., Ellis L., Corey M. et al. How useful is fecal pancreatic elastase I as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr.* 2002;141:84–90. DOI: 10.1067/mpd.2002.124829.
- Stevens T., Conwell D., Zuccaro G. et al. Analysis of pancreatic elastase-I concentrations in duodenal aspirates from healthy subjects and patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1405–1411. DOI: 10.1023/b:ddas.0000042238.80040.cc.
- Carroccio A., Verghi F., Santini B. et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase I assay in patients with pancreatic malabsorption or intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1335–1342. DOI: 10.1023/a:1010687918252.
- Tod J., Fine D. Fecal Elastase: A Useful Test for Pancreatic Insufficiency? *Dig Dis Sci.* 2010;(55): 2709–2711. DOI: 10.1007/s10620-010-1409-9.
- Rothenbacher D., Löw M., Hardt P.D. et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(6):697–704. DOI: 10.1080/00365520510023116.
- Vujasinovic M., Tepes B., Volfand J., Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2015;91(1079):497–500. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133262.

40. Mattar R., Lima G.A.S., Gouvêa da Costa M.Z. et al. Comparison of fecal elastase 1 for exocrine pancreatic insufficiency evaluation between ex-alcoholics and chronic pancreatitis patients. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(4):297–301. DOI: 10.1590/S0004-28032014000400006.
41. Клинические рекомендации. Хронический панкреатит. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/273_4. (дата обращения: 13.04.2022). [Clinical guidelines. Chronic pancreatitis. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/273_4. (access date: 13.04.2022) (in Russ.).]
42. Sikkens E.C.M., Cahen D.L., Koch A.D. et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:238–242. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
43. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7258–7266. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
44. Engesser H. Beiträge zur therapeutischen Verwendung der Bauchspeicheldrüse von Schlachthieren und deren Präparate. *Dtsch Arch Klin Med.* 1879;24:539–582.
45. Beazell J.M., Schmidt C.R., Ivy A.C. The diagnosis and treatment of achylia pancreatica. *JAMA.* 1941;116:2735–2739. DOI: 10.1001/jama.1941.02820250001001.
46. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):13–26. DOI: 10.26442/terarkh201890813-26.
47. Khatkov I.E., Maev I.V., Abdulkhakov S.R. et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Ter Arkh.* 2018;90(8):13–26 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890813-26.
48. Domínguez-Muñoz J.E. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:541–546. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.027.
49. Trang T., Chan J., Graham D.Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11467–11485. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11467.
50. Toskes P.P., Secci A., Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40:376–382. DOI: 10.1097/00004836-200104000-00008.
51. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:319–323. DOI: 10.1097/00004836-200104000-00008.
52. Инструкция по медицинскому применению препарата Пензитал Гастро® (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22d659c2-52bb-42fd-a5c8-faf79b8a8e6c. (дата обращения: 13.04.2022).
53. Instructions for the medical use of the drug Penzital Gastro® (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22d659c2-52bb-42fd-a5c8-faf79b8a8e6c. (access date: 13.04.2022) (in Russ.).]
54. Верткин А.Л., Вовк Е.И. Эффективность и безопасность Пензитал® а при комплексном нарушении пищеварения у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью. *РМЖ.* 2003;11(28):24–27. [Vertkin A.L., Vovk E.I. Efficacy and safety of Penzital® in complex digestive disorders in patients with chronic pancreatitis and cholelithiasis. *RMJ.* 2003;11(28):24–27 (in Russ.).]
55. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Применение препарата Пензитал у пациентов с хроническим панкреатитом. *РМЖ.* 2005;7(2):70–74. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Sergeev A.V. The use of Penzital in patients with chronic pancreatitis. *RMJ.* 2005;7(2):70–74 (in Russ.).]
56. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *РМЖ.* 2011;19(17):1052–1057. [Minushkin O.N. Diagnosis and therapy of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *RMJ.* 2011;19(17):1052–1057 (in Russ.).]
57. Ивашкин В.Т., Лапина Т.П. Исследование эффективности препарата Омитокс в лечении эрозивного эзофагита и эндоскопически негативной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004;6:82–85. [Ivashkin V.T., Lapina T.P. Study of the efficacy of Omitox in the treatment of erosive esophagitis and endoscopically negative reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2004;6:82–85 (in Russ.).]
58. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И. и др. Препарат Омитокс в лечении язвенной болезни (ЯБ), осложненной кровотечением. *Лечащий врач.* 2004;4:52–57.

[Minushkin O.N., Zverkov I.V., Ivanova O.I. et al. Omitox drug in the treatment of peptic ulcer (PU) complicated by bleeding. *Lechashchiy vrach.* 2004;4:52–57 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотникова Екатерина Юрьевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650022, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; научный руководитель Кузбасского областного гепатологического центра ГАУЗ ККБСМП; 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

Краснов Константин Аркадьевич — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650022, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; директор Кузбасского областного гепатологического центра ГАУЗ ККБСМП; 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22.

Краснов Олег Аркадьевич — д.м.н., профессор кафедры общей, факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650022, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0002-5214-7771.

Контактная информация: Плотникова Екатерина Юрьевна, e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.04.2022.

Поступила после рецензирования 16.05.2022.

Принята в печать 30.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina Yu. Plotnikova — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Medical Education and Nursing, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; Scientific Director of the Kuzbass Hepatological Center, M.A. Podgorbunskiy Kuzbass City Hospital of Emergency Medical Aid; 22, N. Ostrovskiy str., Kemerovo, 650000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

Konstantin A. Krasnov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; Director of the Kuzbass Hepatological Center, M.A. Podgorbunskiy Kuzbass City Hospital of Emergency Medical Aid; 22, N. Ostrovskiy str., Kemerovo, 650000, Russian Federation.

Oleg A. Krasnov — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of General, Faculty Surgery, and Urology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5214-7771.

Contact information: Ekaterina Yu. Plotnikova, e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.04.2022.

Revised 16.05.2022.

Accepted 30.05.2022.



ПЕНЗИТАЛ ГАСТРО®

**МНН ПАНКРЕАТИН
ФОРМЫ ВЫПУСКА:
20 табл. и 80 табл.**

Способствует улучшению пищеварения

- Оптимальная ферментативная активность:
4500 ЕД амилазы, 6000 липазы 300 ЕД протеазы
- Не содержит компонентов желчи
- Способствует купированию болевого синдрома
у больных хроническим панкреатитом
- Защищен оболочкой от разрушения в желудке

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277

Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени

И.Г. Бакулин, К.Н. Иванова

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени (ЦП) может быть следствием таких различных причин, как ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, чрезмерное употребление алкоголя, хронический гепатит В или С, холестатические и аутоиммунные заболевания печени, а также наследственные метаболические заболевания печени. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ЦП является печеночная энцефалопатия (ПЭ), которую следует рассматривать как предиктор летального исхода в течение первого года после манифестации более чем у 60% пациентов. В последнее время большое внимание уделяется минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ), которая имеет как медико-социальное, так и прогностическое значение. Пациенты с МПЭ являются группой риска по развитию осложнений ЦП и госпитализации, что указывает на необходимость ранних лечебно-профилактических мероприятий при МПЭ. Цель данного обзора: представить информацию о современных методах диагностики и лечения МПЭ у пациентов с ЦП и показать влияние различных вариантов терапии на исходы и качество жизни у пациентов данной категории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, минимальная печеночная энцефалопатия, психометрические тесты, лактулоза, L-орнитин-L-аспартат, рифаксимин- α .

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бакулин И.Г., Иванова К.Н. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):272–277. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277.

Up-to-date diagnostic and treatment approaches to minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis

I.G. Bakulin, K.N. Ivanova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is one of the most common and dangerous complications of cirrhosis. HE is considered a predictor of death within the first year after onset in more than 60% of patients. Recently, studies have focused on minimal HE (MHE) which is characterized by medical, social, and clinical relevance. MHE patients are a risk group for cirrhosis complications and hospital admission. This demonstrates the need for early therapeutic and preventive measures for MHE. This paper provides information on current diagnostic and treatment tools for MHE in cirrhosis and illustrates the efficacy of various therapies on the outcomes and quality of life in these patients. The authors conclude that one should rely on studies establishing the efficacy of rifaximin- α to regress MHE, improve the quality of life and reduce the risks of complications and decompensation in cirrhosis compared to other medications. Meanwhile, further studies are needed to reveal favorable and unfavorable predictors of disease course and to optimize therapeutic and preventive measures in these patients.

KEYWORDS: cirrhosis, hepatic encephalopathy, minimal hepatic encephalopathy, psychometric tests, lactulose, L-ornithine-L-aspartate, rifaximin- α .

FOR CITATION: Bakulin I.G., Ivanova K.N. Up-to-date diagnostic and treatment approaches to minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):272–277 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является основной причиной смертности в классе «Болезни органов пищеварения» [1]. Отмечается значительное увеличение заболеваемости ЦП в последние десятилетия. Так, по данным Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска от 2017 г., смертность от ЦП во всем мире с 1990 г. возросла с 1,9% от общего числа смертей до 2,4% к 2017 г. [2]. Пациентов с ЦП следует рассматривать как группу риска по развитию ряда осложнений. Так, частота бактериальных инфекций при ЦП в 4–5 раз выше, чем в общей популяции, что увеличивает смертность у пациентов с ЦП в 4 раза, 30%

больных умирают в течение 1 мес. после заражения, еще 30% — в течение 1 года [3].

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ЦП является печеночная энцефалопатия (ПЭ), включающая широкий спектр психомоторных, когнитивных и нейропсихических нарушений, в основе развития которых лежат шунтирование портальной крови в системный кровоток и нарушение дезинтоксикационной функции печени. Появление ПЭ при ЦП является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении качества жизни пациента, риска смертности, частоты госпитализаций, а также возникновения фатальных осложнений, вплоть до развития печеночной комы [4].

В последнее время большое внимание уделяется минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ), ранее называемой субклинической ПЭ и представляющей собой самую раннюю и легкую форму ПЭ [5]. Клиническая картина МПЭ характеризуется незначительным снижением концентрации внимания и памяти, поведенческими нарушениями, а также замедлением психомоторных функций, которые могут быть заметны лишь близким пациента и которые сложно обнаружить даже при объективном неврологическом осмотре. В связи с этим выявление МПЭ является сложной задачей и для ее диагностики используется ряд психометрических и нейрофизиологических методик [6].

По данным ряда исследований, пациенты с МПЭ — группа риска по развитию различных осложнений ЦП и госпитализации [7]. Развитие МПЭ связано со снижением выживаемости, повышением риска госпитализации, прогрессированием до явной ПЭ и увеличением показателей смертности у пациентов с ЦП [8]. МПЭ ухудшает повседневную деятельность, снижает качество жизни, производительность труда, способность к обучению, увеличивает риск падений, а также влияет на навыки вождения [9]. Несмотря на отсутствие очевидных клинических симптомов, было доказано, что пациенты с МПЭ чаще попадают в дорожно-транспортные происшествия и создают аварийные ситуации на дорогах [10].

Все представленное указывает на необходимость ранних лечебно-профилактических мероприятий при МПЭ. Однако из-за отсутствия четких клинических рекомендаций и «золотого стандарта» в диагностике и лечении МПЭ этой проблеме уделяется недостаточно внимания [11].

Классификация ПЭ

Изначально основной системой классификации ПЭ были критерии Вест-Хейвена, по которым заболевание классифицировали на 4 категории. Согласно данной классификации тяжесть состояния варьируется от незначительных признаков, которые идентифицируются с помощью психометрических тестов, до комы. Однако в 2011 г. Международное общество по изучению печеночной энцефалопатии и метаболизма азота (International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN) одобрило более новую систему классификации, где ПЭ классифицировали как латентную (МПЭ) и явную на основе симптомов и предложенных критериев [12]. В ней ключевым отличием между латентной и явной ПЭ является наличие изменений в психическом состоянии. МПЭ включает в себя такие когнитивные нарушения, как дефицит внимания, бдительности и процессов обучения, которые обнаруживаются при выявлении изменений в результатах психометрических и нейропсихологических тестов. Явная ПЭ включает в себя такие неврологические симптомы, как астериксис, нарушение цикла сна и бодрствования, ухудшение психического состояния вплоть до комы, что приводит к заметному снижению качества жизни [13].

Диагностика МПЭ

Диагностика МПЭ часто является трудной задачей по той причине, что МПЭ сложно выявить при объективном неврологическом осмотре, поэтому для ее выявления необходимы специальные нейропсихологические и нейрофизиологические тесты [6, 10, 14].

На данный момент разработано большое количество различных методик, но не все они получили широкое применение. В клинической практике наиболее часто используются следующие методы диагностики МПЭ:

1. Психометрическая шкала оценки выраженности печеночной энцефалопатии (Psychometric hepatic encephalopathy score, PHES), разработанная в Германии и одобренная к применению в ряде европейских стран (служит для выявления синдрома портосистемной энцефалопатии). Шкала состоит из серии анкет, с помощью которых можно оценить скорость психомоторных и когнитивных процессов, в том числе зрительно-моторную координацию. Было доказано, что пациенты с более низкими результатами теста имеют высокую вероятность развития явной ПЭ. Чувствительность PHES для диагностики ПЭ составляет 96%, а специфичность — 100%. На Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в Вене в 1998 г. PHES была признана оптимальным методом диагностики МПЭ [15].
2. Тест связи чисел, при выполнении которого пациенту необходимо последовательно соединить цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Тест оценивается по количеству времени, затраченному пациентом при его выполнении, в зависимости от результатов можно определить степень ПЭ. Чувствительность данного метода достигает 80%, он широко используется в связи с простотой выполнения [16].
3. Тест на наименование животных (Animal naming test, ANT), в ходе которого пациент перечисляет как можно больше видов животных. Данные свидетельствуют о том, что ANT можно использовать в качестве простого и быстрого скринингового теста. Тест ANT имеет чувствительность 89% и специфичность 95%, а также диагностическую точность 93%. Результат тестирования, по данным исследования, имеет прогностическое значение в отношении прогрессирования МПЭ в явную ПЭ, риска смерти в течение 1 года и коррелирует со значениями по Чайлд — Пью и по системе подсчета баллов для оценки терминальных стадий заболеваний печени (Model of End-Stage Liver Disease, MELD) [17].
4. Тест Струпа (приложение EncefalApp) для оценки скорости когнитивных и психомоторных функций основан на противопоставлении зрительного и логического восприятия цвета. Результат доступен сразу после прохождения теста. По данным некоторых исследований, тест Струпа имеет чувствительность 87,3% и специфичность 76,6% для диагностики МПЭ [18].
5. Исследование критической частоты слияния мельканий (Critical flicker frequency, CFF) позволяет оценить психофизиологическое состояние пациента. Вследствие нарушения времени реакции и зрительного восприятия при МПЭ быстрота и точность идентификации начала мерцания значительно ниже, чем у пациентов без МПЭ [15]. В ходе большого метаанализа, включающего 9 исследований, доказано, что CFF обладает специфичностью 79% и имеет чувствительность 61% для диагностики МПЭ. Преимущество CFF заключается в отсутствии влияния уровня образованности пациента на результаты тестирования, однако для его проведения требуется специальное оборудование и квалифицированный персонал [19].

6. Тест на ингибиторный контроль (Inhibitory control test, ICT) является компьютеризированным тестом для оценки внимания и скорости реакции. В ходе его проведения регистрируются процент ошибок и среднее время реакции, результаты оцениваются по времени реакции, с учетом количества ошибок [20]. В результате метаанализа 9 исследований, включающих 1022 пациента, выявлено, что при диагностике МПЭ чувствительность ICT составляет 83%, а специфичность — 64% [21].
7. Тест сканирования (Scan test — computer-aided psychometric tests) позволяет оценить нарушения внимания и изменение кратковременной памяти, связанные с клиническими проявлениями МПЭ. В ходе тестирования пациент, нажимая на кнопку, подтверждает или отрицает наличие той или иной цифры в наборе, представленном ранее. Тест имеет прогностическое значение, так как может предсказать смертность в течение 1 года наблюдения, однако данные о его чувствительности и специфичности в доступной литературе отсутствуют [21].
8. Продолжительное измерение времени реакции (Continuous reaction time, CRT), которое определяет время реакции на слуховые стимулы и позволяет дифференцировать органическое и метаболическое повреждение головного мозга, а также не зависит от возраста, уровня интеллекта исследуемого и эффекта обучения. Имеющиеся исследования и клинический опыт показывают, что тест имеет чувствительность и специфичность более 90%, однако требуются дальнейшие исследования для его более подробной оценки [22].
9. Электроэнцефалография (ЭЭГ) показывает увеличение относительной мощности тета-диапазона и уменьшение средней доминирующей частоты в задних производных у 15–30% пациентов с ЦП, у которых нет клинических проявлений ПЭ. Изменения ЭЭГ, наблюдаемые у данных пациентов, отражают наличие минимальной ПЭ в отсутствие других причин и коррелируют со степенью тяжести дисфункции печени. Данная методика требует специализированного программного обеспечения и навыков, поэтому для диагностики МПЭ в клинической практике обычно не используется [23].

Лечение МПЭ

Фармакотерапия клинически значимой ПЭ при ЦП включает применение различных групп препаратов: лактулозы, L-орнитин-L-аспартата, антибактериальных препаратов и аминокислотных растворов с разветвленной цепью. Однако подходы к лечению и профилактике МПЭ при ЦП не разработаны [24]. В настоящее время доказательную базу эффективности при МПЭ имеют несколько препаратов.

Лактулоза — это неабсорбируемый дисахарид, состоящий из фруктозы и галактозы, оказывающий стимулирующее действие на перистальтику кишечника и обладающий гиперосмотическим слабительным действием. Более того, лактулоза способствует выведению ионов аммония, вследствие чего значительно снижает уровень аммиака в сыворотке крови и положительно влияет на качество жизни пациентов с МПЭ [25]. В метаанализе 9 ис-

следований (n=434) было показано, что у пациентов с МПЭ лактулоза оказывает положительное влияние на улучшение результатов психометрических тестов по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства [26]. В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что при лечении лактулозой происходит регресс МПЭ, снижение уровня аммиака и улучшение качества жизни у исследуемых. Кроме того, выявлена взаимосвязь модификации микробиоты и улучшения когнитивных функций у пациентов с МПЭ, принимавших данный препарат. Как пребиотическое вещество, лактулоза благотворно влияет на состав микробиоты кишечника, усиливает рост полезных бактерий и подавляет рост потенциально патогенных бактерий [27]. В результате проведенного метаанализа, включающего 25 исследований (n=1563), сравнивалась эффективность вариантов лечения МПЭ. По данным исследования, лактулоза была единственным средством, которое позволило обеспечить регресс МПЭ, предотвращая развитие явной ПЭ, уменьшить уровень аммиака в крови и улучшить качество жизни. Однако имеются ограничения в длительном использовании лактулозы в связи с высокой частотой таких побочных эффектов, как диарея, метеоризм и боль в животе [28].

L-орнитин-L-аспартат (L-ornithine L-aspartate, LOLA) является солью аминокислот орнитина и аспарагина, которая обладает дезинтоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака. Кроме того, LOLA стимулирует синтез глутамата и участвует в орнитинном цикле мочевинообразования гепатоцитов, влияя на превращение токсичного аммиака в мочевины [29].

Целесообразность применения LOLA при лечении МПЭ является спорным вопросом. Так, при сравнении результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучающих эффективность LOLA для лечения ПЭ, с результатами применения других препаратов, способных снижать уровень аммиака, было обнаружено, что у пациентов с МПЭ препараты LOLA могут быть также эффективны в отношении как улучшения результатов психометрических тестов, так и замедления прогрессирования от МПЭ к явной ПЭ [30]. Кроме того, при проведении метаанализа, включающего 10 РКИ, выявлено, что при сравнении с плацебо или с отсутствием вмешательства LOLA обладала выраженным эффектом, улучшая психическое состояние и когнитивные функции, снижая уровень аммиака в крови при МПЭ и явной ПЭ [31]. Однако в исследовании M.R. Alvares-da-Silva et al. [32] были получены противоречивые результаты. В исследовании оценивалась эффективность применения пероральных форм LOLA для контроля МПЭ и было доказано, что курс LOLA в течение 60 дней не превосходил по эффективности плацебо в лечении МПЭ, но был полезен для предотвращения дальнейших эпизодов явной ПЭ. Результаты метаанализа 29 исследований (n=1891) продемонстрировали, что применение LOLA имеет возможное благоприятное влияние на смертность, ПЭ и серьезные нежелательные явления у пациентов с ЦП по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства. Однако исследователи отметили, что по сравнению с пробиотиками LOLA не продемонстрировала никаких преимуществ, что требует дальнейших исследований, а также индивидуального подхода к лечению пациентов данной категории [33].

Рифаксимин-α — это антибиотик, который является полусинтетическим производным рифамицина и обладает широким спектром антибактериальной активности в от-

ношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин- α в минимальной степени всасывается в кровоток, поэтому практически 100% рифаксимины- α , принятого внутрь, находится в кишечнике, где достигаются очень высокие его концентрации. В связи с этим снижается риск возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий с другими принимаемыми препаратами [34]. В исследовании, в рамках которого пациенты принимали рифаксимин- α в дозе 550 мг каждые 12 ч в течение 6 мес. и более 2,5 года, показано, что терапия хорошо переносилась всеми пациентами и не имела серьезных побочных эффектов [35].

Было установлено, что рифаксимин- α уменьшает образование аммиака и других токсических соединений, которые участвуют в патогенезе ПЭ вследствие нарушения процессов детоксикации в печени [36]. Исследования, целью которых была оценка потенциальных механизмов снижения концентрации аммиака в крови на фоне терапии рифаксимином- α , показали, что антибиотик уменьшает тяжесть ПЭ и снижает концентрацию аммиака в сыворотке крови приблизительно на 50% [37]. В настоящее время рифаксимин- α используется при лечении явной ПЭ и профилактики рецидивирующей ПЭ, так как его эффективность и безопасность были доказаны. Исследования показывают, что применение рифаксимины- α в течение 6 мес. снижает риск повторного эпизода ПЭ и частоту госпитализаций, связанных с ПЭ, по сравнению с плацебо [38]. Кроме того, имеются данные, что применение рифаксимины- α в течение 6 мес. по сравнению с плацебо снижало относительный риск любого первого осложнения ЦП у пациентов с показателем ≥ 12 по MELD и международным нормализованным отношением $\geq 1,2$. Также следует указать, что при применении рифаксимины- α обнаружена тенденция к снижению относительного риска осложнений в любой из подгрупп в зависимости от MELD [39]. Проведено исследование по оценке влияния рифаксимины- α на выживаемость и развитие осложнений у пациентов с ЦП и отсутствием гепатоцеллюлярной карциномы, включавшее 145 пациентов, получавших рифаксимин и лактулозу, и 276 пациентов, получавших монотерапию лактулозой. Пациентов наблюдали в течение 18 мес., было показано, что лечение рифаксимином- α приводило к увеличению общей выживаемости и снижению риска развития спонтанного бактериального перитонита, варикозного кровотечения и рецидивирующей ПЭ [40].

В связи с этим в последнее время активно изучается влияние рифаксимины- α не только на явную ПЭ, но и на МПЭ. Так, при оценке влияния 8-недельного курса рифаксимины- α на эффективность и безопасность вождения у пациентов с МПЭ было показано значительное улучшение когнитивных показателей, что привело к снижению ошибок, связанных с вождением, в частности уменьшению количества штрафов за превышение скорости и движение по запрещенным направлениям [41].

Интересными представляются данные об изучении влияния рифаксимины- α на микробиоту и на патогенетические факторы ПЭ. Так, после проведенного 8-недельного курса рифаксимины- α отмечалось значительное увеличение уровня длинноцепочечных жирных кислот и улучшение когнитивных функций при незначительном изменении состава микробиоты. Улучшение когнитивных функций объясняют влиянием рифаксимины- α на изменение метаболической функции, связанной с микробиотой [42].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние рифаксимины- α на МПЭ по сравнению с плацебо у пациентов с ЦП. Рифаксимин- α приводил к разрешению явной и латентной ПЭ. Применение рифаксимины- α при ЦП обосновано положительными изменениями бактериальной флоры и снижением эндотоксемии за счет уменьшения продукции и всасывания нейротоксинов, поступающих из кишечника [43].

Приводятся данные о том, что у пациентов с ЦП имеются некоторые специфические изменения иммунной системы, связанные с появлением неврологических изменений при МПЭ. Было обнаружено, что уровни воспалительных цитокинов IL-6 и IL-18 в сыворотке крови коррелируют с наличием МПЭ. Таким образом, появление МПЭ может быть связано с конкретными изменениями в иммунофенотипе, которых нет у пациентов с ЦП [44]. В исследовании, целью которого была оценка влияния рифаксимины- α на МПЭ и противовоспалительное действие у пациентов с ЦП, было показано, что терапия рифаксимином- α улучшила течение МПЭ у 59% пациентов. У данной категории пациентов рифаксимин- α нормализовал все изменения в иммунной системе, но только в случае ответа на терапию в виде улучшения течения МПЭ. Дальнейшее изучение этого вопроса и понимание этих различий могут выявить предикторы ответа МПЭ на рифаксимин- α [45].

Неоднократно проводились исследования, целью которых было сравнение эффективности терапии рифаксимином- α и эффективности плацебо. В одном из таких исследований, в котором принимали участие 124 пациента с МПЭ на фоне ЦП, для диагностики МПЭ использовались 3 нейропсихологических теста и CFF. Было установлено, что рифаксимин- α , LOLA и пробиотики более эффективны, чем плацебо, для пациентов с МПЭ. Более 70% пациентов показали улучшение результатов тестов и CFF после терапии рифаксимином- α в течение 2 мес. Было отмечено, что на основании корреляции среднего CFF с результатами психометрических тестов и CFF вместе с классом Чайлд — Пью можно предсказать развитие явной ПЭ при последующем наблюдении [46].

Доступны данные метаанализа, включающего в себя 28 РКИ ($n=2979$), в 4 из которых сравнили эффективность рифаксимины- α с эффективностью плацебо или других препаратов в достижении регресса МПЭ. Было показано, что применение рифаксимины- α в течение 1–6 мес. значительно уменьшило когнитивные нарушения у пациентов с МПЭ. Помимо этого, в ходе анализа подгрупп было доказано, что рифаксимин- α превосходит плацебо в достижении регресса МПЭ [47].

Следует также указать, что в клинических рекомендациях Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и ЦП и их осложнений (2021) рекомендована терапия рифаксимином- α в дозе 1200 мг любой стадии ПЭ с целью снижения уровня аммиака в сыворотке крови, улучшения психического статуса и регресса ПЭ [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие четкого алгоритма по диагностике и лечению МПЭ у пациентов с ЦП, проводятся многочисленные исследования на данную тему. В настоящее

время для верификации диагноза «Минимальная печеночная энцефалопатия» рекомендуется проводить несколько диагностических тестов. Что касается терапии, то, по-видимому, следует ориентироваться на результаты исследований, подтверждающих наибольшую эффективность рифаксимина- α для достижения регресса МПЭ, улучшения качества жизни и снижения рисков осложнений и декомпенсации у пациентов с ЦП, по сравнению с эффективностью других лекарственных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования с участием пациентов с ЦП и МПЭ для выявления предикторов благоприятного и неблагоприятного течения заболевания, а также для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Литература / References

1. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А. и др. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):24–35. [Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A. et al. Alcohol abuse in gastroenterological patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):24–35 (in Russ.).]
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
3. Arvaniti V., D'Amico G., Fede G. et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology. 2010;139(4):1246–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.019.
4. Butterworth R.F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. Drugs. 2019;79(Suppl 1):17–21. DOI: 10.1007/s40265-018-1017-0.
5. Jiao Y., Wang X.H., Chen R. et al. Predictive models of minimal hepatic encephalopathy for cirrhotic patients based on large-scale brain intrinsic connectivity networks. Sci Rep. 2017;7(1):11512. DOI: 10.1038/s41598-017-11196-y.
6. Дамулин И.В. Минимальная печеночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты. Терапевтический архив. 2018;90(2):89–93. DOI: 10.26442/terarkh201890289-93. [Damulin I.V. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(2):89–93 (in Russ.).] DOI: 10.26442/terarkh201890289-93.
7. Ampuero J., Montoliú C., Simón-Talero M. et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(3):718–725. DOI: 10.1111/jgh.13917.
8. Agrawal S., Umaphathy S., Dhiman R.K. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life. J Clin Exp Hepatol. 2015;5(Suppl 1):S42–S48. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.11.006.
9. Lauridsen M.M., Thacker L.R., White M.B. et al. In Patients With Cirrhosis, Driving Simulator Performance Is Associated With Real-life Driving. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(5):747–752. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.11.007.
10. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy — diagnosis and treatment. Prz Gastroenterol. 2021;16(4):311–317. DOI: 10.5114/pg.2021.111389.
11. Bajaj J.S., Cordoba J., Mullen K.D. et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(7):739–747. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x.
12. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715–735. DOI: 10.1002/hep.27210.
13. Ridola L., Faccioli J., Nardelli S. et al. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. J Transl Int Med. 2020;8(4):210–219. DOI: 10.2478/jtim-2020-0034.
14. Weissenborn K., Ennen J.C., Schomerus H. et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2001;34(5):768–773. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5.
15. Karanfilian B.V., Park T., Senatore F., Rustgi V.K. Minimal Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis. 2020;24(2):209–218. DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.012.
16. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018;20(12):110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019. [Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. Consilium Medicum. 2018;20(12):110–116 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019.
17. Agarwal A., Taneja S., Chopra M. et al. Animal Naming Test — a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. Clin Exp Hepatol. 2020;6(2):116–124. DOI: 10.5114/ceh.2019.95105.
18. Cunha-Silva M., Neto F.L.P., de Araújo P.S. et al. EncephalApp Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. Ann Hepatol. 2022;27(1):100543. DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100543.
19. Torlot F.J., McPhail M.J., Taylor-Robinson S.D. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(5):527–536. DOI: 10.1111/apt.12199.
20. Luo M., Ma P., Li L., Cao W.K. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. Turk J Gastroenterol. 2019;30(5):398–407. DOI: 10.5152/tjg.2019.18226.
21. Luo M., Li X.F., Hu S.J., Bai F.H. Clinical efficiency of inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analysis. Hepatol Res. 2021;51(8):839–849. DOI: 10.1111/hepr.13682.
22. Lauridsen M.M., Mikkelsen S., Svensson T. et al. The continuous reaction time test for minimal hepatic encephalopathy validated by a randomized controlled multi-modal intervention-A pilot study. PLoS One. 2017;12(10):e0185412. DOI: 10.1371/journal.pone.0185412.
23. Guerit J.M., Amantini A., Fischer C. et al. Members of the ISHEN commission on Neurophysiological Investigations. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int. 2009;29(6):789–796. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02030.x.
24. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская Е.В., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. Терапевтический архив. 2021;93(8):963–968. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.20.0917. [Bakulin I.G., Oganезova I.A., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Liver cirrhosis and complication risk management. Terapevticheskii Arkhiv. 2021;93(8):963–968 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917.
25. Zucker D.M., Redulla R. Lactulose Management of Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review. Gastroenterol Nurs. 2019;42(1):84–94. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000429.
26. Luo M., Li L., Lu C.Z., Cao W.K. Clinical efficacy, and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(12):1250–1257. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834d1938.
27. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B. et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. J Dig Dis. 2019;20(10):547–556. DOI: 10.1111/1751-2980.12816.
28. Dhiman R.K., Thumbaru K.K., Verma N. et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(4):800–812.e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047.
29. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. Experimental and clinical gastroenterology. 2020;174(2):29–54 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.

30. Butterworth R.F., McPhail M.J.W. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*. 2019;79(1):31–37. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1.
31. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004.
32. Alvares-da-Silva M.R., de Araujo A., Vicenzi J.R. et al. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res*. 2014;44(9):956–963. DOI: 10.1111/hepr.12235.
33. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S. et al. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
34. Kogawa A.C., Salgado H.R.N. Status of Rifaximin: A Review of Characteristics, Uses and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem*. 2018;48(6):459–466. DOI: 10.1080/10408347.2018.1447355.
35. Sanchez-Delgado J., Miquel M. Papel de la rifaximina en el tratamiento de la encefalopatía hepática [Role of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(4):282–292. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.08.003.
36. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):44–53. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):44–53 (in Russ.)].
37. Levitt M.D., Levitt D.G. Use Of Quantitative Modelling To Elucidate The Roles Of The Liver, Gut, Kidney, And Muscle In Ammonia Homeostasis And How Lactulose And Rifaximin Alter This Homeostasis. *Int J Gen Med*. 2019;12:367–380. DOI: 10.2147/IJGM.S218405.
38. Caraceni P., Vargas V., Solà E. et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatol*. 2021;74(3):1660–1673. DOI: 10.1002/hep.31708.
39. Flamm S.L., Mullen K.D., Heimanson Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818800307. DOI: 10.1177/1756284818800307.
40. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H. et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):845–855. DOI: 10.1111/apt.14275.
41. Bajaj J.S., Heuman D.M., Wade J.B. et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011;140(2):478–487.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.061.
42. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sanyal A.J. et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60042. DOI: 10.1371/journal.pone.0060042.
43. Patel V.C., Lee S., McPhail M.J.W. et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2022;76(2):332–342. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.010.
44. Mangas-Losada A., García-García R., Urios A. et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with expansion and activation of CD4+CD28-, Th22 and Tfh and B lymphocytes. *Sci Rep*. 2017;7(1):6683. DOI: 10.1038/s41598-017-05938-1.
45. Mangas-Losada A., García-García R., Leone P. et al. Selective improvement by rifaximin of changes in the immunophenotype in patients who improve minimal hepatic encephalopathy. *J Transl Med*. 2019;17(1):293. DOI: 10.1186/s12967-019-2046-5.
46. Sharma K., Pant S., Misra S. et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):225–232. DOI: 10.4103/1319-3767.136975.
47. Han X., Luo Z., Wang W. et al. Efficacy and Safety of Rifaximin Versus Placebo or Other Active Drugs in Critical ill Patients With Hepatic Encephalopathy. *Front Pharmacol*. 2021;12:696065. DOI: 10.3389/fphar.2021.696065.
48. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. DOI: 22416/1382-4376-2021-31-6-56-102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Пискаревский, д. 47, корп. 24; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

Иванова Кристина Наполеоновна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Пискаревский, д. 47, корп. 24; ORCID iD 0000-0003-4515-3249.

Контактная информация: Иванова Кристина Наполеоновна, e-mail: napoleonovna20@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.04.2022.

Поступила после рецензирования 06.05.2022.

Принята в печать 02.06.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Igor G. Bakulin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the S.M. Ryss Department of Propaedeutics, Internal Diseases, Gastroenterology, and Dietetics, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 47 build. 24, Piskarevskiy av., St. Petersburg, 195067, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

Kristina N. Ivanova — postgraduate student of the S.M. Ryss Department of Propaedeutics, Internal Diseases, Gastroenterology, and Dietetics, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 47 build. 24, Piskarevskiy av., St. Petersburg, 195067, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4515-3249.

Contact information: Kristina N. Ivanova, e-mail: napoleonovna20@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.04.2022.

Revised 06.05.2022.

Accepted 02.06.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-278-285

Патогенетические аспекты коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: обзор и собственные данные

Т.С. Кролевец¹, М.А. Ливзан¹, М.И. Сыровенко¹, Н.А. Черкащенко²¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия²ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре актуализированы сведения о патогенетических механизмах формирования и прогрессирования желчнокаменной болезни (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и их коморбидном течении. Рассмотрены гендерные и анатомо-физиологические особенности, влияние инсулинорезистентности, ожирения и гормонов жировой ткани, холецистэктомии на клиническо-морфологические изменения при сочетанном течении НАЖБП и ЖКБ. Коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ характеризуется, наряду с нарушениями липидного обмена, изменениями количества и соотношения желчных кислот, гормональными нарушениями: гиперлептинемией и лептинорезистентностью вместе с инсулинорезистентностью. Холецистэктомия является неблагоприятным фактором прогрессирующего течения НАЖБП и развития фиброза печени, что требует разработки индивидуальных схем ведения таких пациентов. Представлены данные собственного исследования, включившего 183 пациента с НАЖБП. Они свидетельствуют о том, что коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ имеет клинико-лабораторные особенности, а постхолецистэктомическое течение ЖКБ у пациентов с НАЖБП характеризуется повышением кардиоваскулярного риска и прогрессированием фиброза печени. Обсуждены аспекты применения комбинированного препарата урсодезоксихолевой кислоты и натрия глицирризината в такой клинической ситуации. Двухкомпонентная гепатопротективная терапия данным препаратом имеет патогенетически направленное действие при коморбидном течении НАЖБП и ЖКБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, коморбидность, фиброз печени, холецистэктомия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Черкащенко Н.А. Патогенетические аспекты коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни: обзор и собственные данные. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):278–285. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-278-285.

Pathogenic aspects of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a review and the authors' results

T.S. Krolevets¹, M.A. Livzan¹, M.I. Syrovenko¹, N.A. Cherkashchenko²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²West Siberian Medical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews the pathogenic mechanisms of the development and progression of comorbid cholelithiasis (CL) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The authors discuss gender and anatomic physiological patterns, and the effects of insulin resistance, obesity, adipose tissue hormones, and cholecystectomy on clinical morphological abnormalities in coexisting CL and NAFLD. In addition to lipid metabolism abnormalities, comorbid CL and NAFLD are characterized by deviations in the amount and proportions of fatty acids and hormonal imbalance (i.e., hyperleptinemia, leptin resistance, and insulin resistance). Cholecystectomy is an unfavorable factor for the progressive course of NAFLD and development of liver fibrosis. As a result, individualized management strategies are required in these cases. The authors present their own study that enrolled 183 patients with NAFLD. Their data demonstrate that coexisting NAFLD and CL have certain clinical laboratory signatures, while the postoperative period after cholecystectomy in patients with NAFLD is characterized by greater cardiovascular risk and liver fibrosis progression. The authors discuss the use of a combined preparation of ursodeoxycholic acid and sodium glycyrrhizinate in these patients. Two-component hepatoprotective treatment with this agent has pathogenically-target effect in comorbid NAFLD and CL.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, comorbidity, liver fibrosis, cholecystectomy.

FOR CITATION: Krolevets T.S., Livzan M.A., Syrovenko M.I., Cherkashchenko N.A. Pathogenic aspects of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a review and the authors' results. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):278–285 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-278-285.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — хронические неинфекционные и метаболически-ассоциированные заболевания,

распространенность которых во всем мире высока. Так, частота встречаемости НАЖБП в Европе достигает 25–26% с большой разницей в популяциях [1]. Заболеваемость ЖКБ в Европе и США составляет около 15–20% [2]. Россий-

ское же эпидемиологическое исследование DIREG-2 [3] демонстрирует встречаемость НАЖБП, достигающую 40% среди пациентов поликлинического звена.

Зачастую оба эти состояния одновременно выявляются у одного и того же пациента, что безусловно ассоциировано с общими факторами риска развития заболеваний (ожирение, инсулинорезистентность, гипер- и дислипидемия), а также анатомо-физиологическими особенностями [4–7]. Ассоциация этих двух заболеваний изучалась в нескольких крупных исследованиях [8–10]. Т. Koller et al. [8] обнаружили более высокую распространенность ЖКБ среди пациентов с НАЖБП, чем без таковой (47% и 26% соответственно). Кроме того, исследование, проведенное A.L. Fracanzani et al. [9], доказало, что вероятность образования камней в желчевыводящих протоках связана со степенью фиброза (при степени F0–1 вероятность равна 14%, при F2–3 — 23% и при F4 — 56%) и выраженностью воспаления. Имеются описания развития НАЖБП у пациентов, перенесших холецистэктомию [7]. Также известно, что НАЖБП связана с повышенным риском холангиокарциномы и рака желчного пузыря [10]. Интересными представляются данные об увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у пациентов с НАЖБП, так и в период формирования конкрементов и после холецистэктомии, что предполагает суммирование рисков у пациентов в условиях коморбидности этих заболеваний [11, 12]. Сложная и, очевидно, двусторонняя взаимосвязь между этими заболеваниями представляется весьма актуальной для изучения.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Известно, что НАЖБП и ЖКБ имеют несколько общих факторов риска, включая возраст (достигая плато после 50 и 60 лет у женщин и мужчин соответственно), этническую принадлежность и метаболические факторы [10, 11].

Рассмотрим возможные патофизиологические механизмы коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ (см. рисунок).

Желчные кислоты (ЖК) синтезируются гепатоцитами преимущественно по классическому пути из холестерина при участии фермента холестерин-7 α -гидроксилазы. При избытке ЖК в случае нарушения энтерогепатической циркуляции или превращения первичных ЖК во вторичные данный путь синтеза будет заблокирован по механизму обратной связи. Основные первичные ЖК включают холевую и хенодезоксихолевую кислоты, которые после конъюгации с аминокислотами глицином и таурином для повышения их растворимости поступают в желчный пузырь, где хранятся до эвакуации в кишечник для реализации пищеварительной функции и усвоения жирорастворимых витаминов. Кроме того, ЖК активируют множество ядерных рецепторов, таких как фарнезопидные X-рецепторы (FXR), рецепторы витамина D и рецепторы pregnane X, а также поверхностные рецепторы, например TGR5, чтобы вызвать их сигнальные эффекты. FXR широко экспрессируется как в гепатоцитах, так и в энтероцитах. В энтероцитах ЖК индуцируют выработку фактора роста фибробластов-19 (FGF-19). Действуя на TGR5, ЖК вызывают высвобождение глюкагоноподобного пептида-1 [13]. Вероятно, таким способом реализуется метаболическая функция ЖК через регуляцию скорости и объема липолиза, глюконеогенеза и процесса насыщаемости как при формировании конкрементов, так и после удаления желчного пузыря [14]. Становится очевидно, что при заболеваниях печени и на-

рушении соотношения ЖК меняется микробный пейзаж в кишечнике в сторону провоспалительных бактерий типа *Proteobacteria*, особенно *Enterobacteriaceae*, что в свою очередь нарушает целостность интестинального мукозального барьера и дополнительно способствует прогрессированию гепатита и фиброза печени [15].

Желчные кислоты могут вызвать клеточный некроз, растворяя плазматическую мембрану или сигнализируя о запрограммированной гибели клеток. Исследование *in vitro* [16] гепатоцитов показало, что при внутриклеточном накоплении ЖК происходит олигомеризация рецепторов Fas и активация каспазы 8, что запускает апоптоз. Кроме того, реактивные формы кислорода, образующиеся в результате чрезмерного повреждения мембраны, вызванного ЖК (через фосфолипазу A2 и ядерные рецепторы), подавляют синтез глутатиона. Это увеличивает вероятность повреждения и некроза клеток. Таким образом, цитокины, высвобождающиеся при вызванном ЖК клеточном повреждении, активируют stellatные клетки печени, что неминуемо приводит к фиброзу. В исследовании [17] было продемонстрировано увеличение в сыворотке уровня первичных глицин-конъюгированных холевых и хенодезоксихолевых ЖК при НАЖБП с фиброзом. Фекальный профиль ЖК при НАЖБП отличается у пациентов с ожирением и без ожирения. Установлено, что у пациентов с ожирением и НАЖБП количество первичных конъюгированных и неконъюгированных ЖК в кале увеличено, а количество вторичных ЖК постепенно уменьшается по мере прогрессирования фиброза [18]. Сравнительное исследование [19] пациентов с НАЖБП и с ЖКБ, проведенное коллегами из Ижевской государственной медицинской академии, продемонстрировало при проведении масс-спектрометрии желчи снижение общего количества свободных ЖК (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) и увеличение содержания конъюгированных ЖК (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой, урсодезоксихолевой), а также увеличение уровня общего холестерина и маркеров цитолиза и холестаза. Наиболее выраженные изменения были выявлены у больных НАЖБП. Авторы предполагают, что снижение первичных ЖК и дисбаланс фосфолипидов нарушают стабилизацию желчи, что приводит к образованию камней в желчевыводящих путях у пациентов с НАЖБП.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Исследование A. Kichloo et al. [20], показало, что сочетание НАЖБП и ЖКБ встречается у 64,3% женщин и 35,7% мужчин. Различие в частоте может быть обусловлено естественными изменениями в женской физиологии, особенно в постменопаузальные годы, такими как повышение резистентности к инсулину, центральное ожирение, и изменениями в распределении жировой ткани в результате колебаний уровня эстрогена. Также было отмечено, что раннее менархе может стать причиной повышенного риска НАЖБП в более позднем возрасте [21]. В исследовании [22] с использованием экспериментальных моделей, а именно рыбок Данио-рерио с избыточным питанием, результаты гистологического анализа доказали, что старение яичников, вызывающее гипоэстрогенизм, способствует развитию стеатоза печени и прогрессированию фиброза. В этом же исследовании авторы продемонстрировали, что среди женщин в менопаузе имеется более высокая распространенность метаболических нарушений

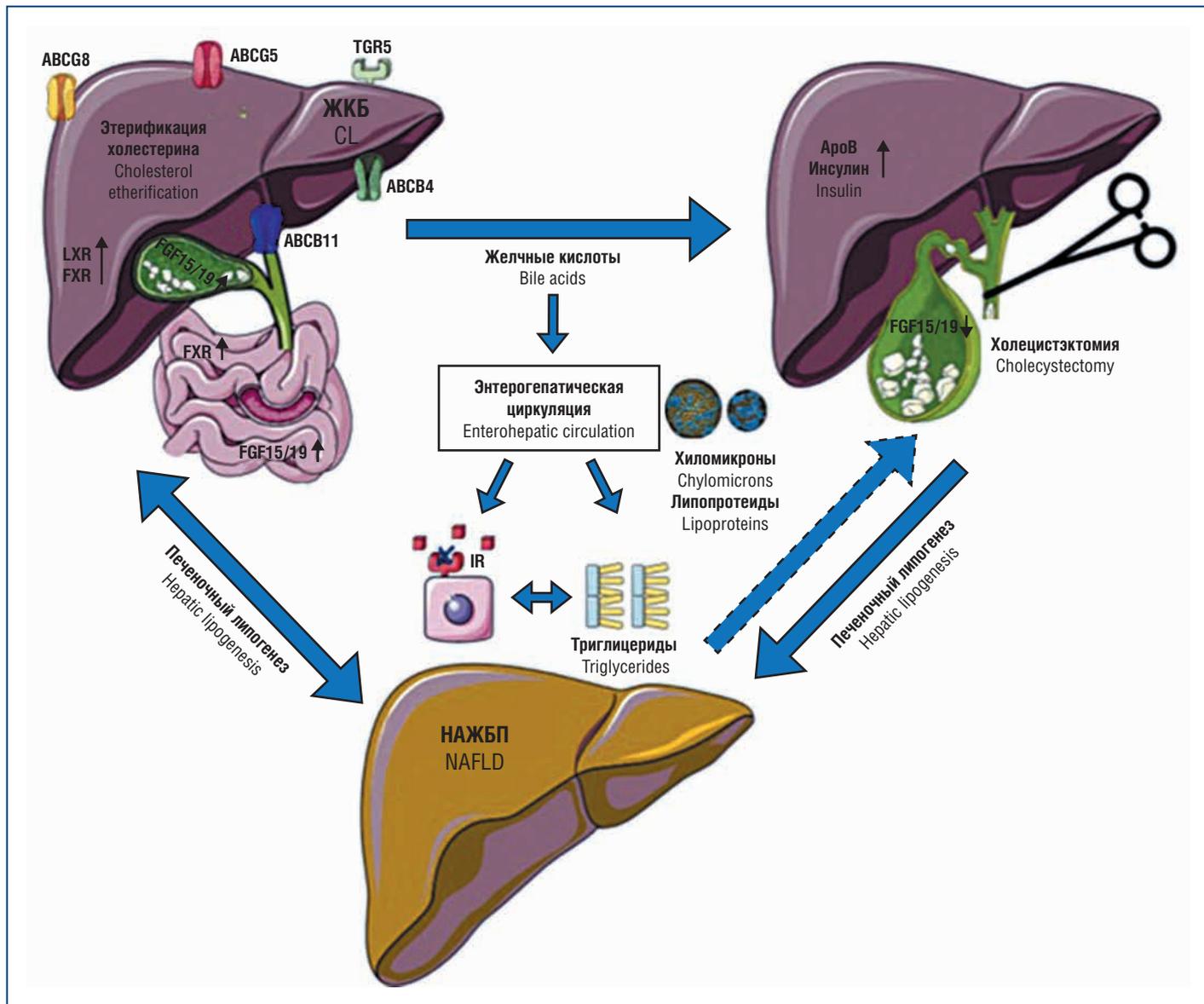


Рисунок. Патофизиологические взаимосвязи НАЖБП, ЖКБ и холецистэктомии.

IR — инсулинорезистентность; ApoB — аполипопротеин B; FXR — фарнезойдный X-рецептор; TGR5 — связанный с белком рецептор желчных кислот; LXR — печеночный X-рецептор; ABCG5/8, ABCB11, ABCB4 — транспортеры кассетного типа, связывающие АТФ и ответственные за перенос стеролов

Fig. Pathophysiological associations between NAFLD, CL, and cholecystectomy.

IR, insulin resistance; ApoB, apolipoprotein B; FXR, farnesoid X receptor; TGR5, G-protein-coupled bile acid receptor; LXR, liver X receptor; ABCG5/8, ABCB11, ABCB4, ATP-binding cassette transporters responsible for sterol trafficking

(высокий уровень общего холестерина, повышенный индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия), чем среди женщин репродуктивного возраста, и что менопаузальный статус увеличивает риск развития стадий F2–F4 фиброза печени. Понимание гендерных различий при оценке и лечении коморбидных НАЖБП и ЖКБ имеет большое значение, поскольку позволит разработать точные программы скрининга и профилактики.

Инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия стимулирует активность гидроксиз-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы и увеличивает насыщение желчи холестерином, что в свою очередь ведет к образованию холестериновых желчных камней и нарушению моторики желчного пузыря [20, 23]. Некоторые

авторы [24] разделяют системную и печеночную инсулинорезистентность, печеночная считается более важной для образования конкрементов. Следует отметить, что системная инсулинорезистентность связана со снижением сократимости желчного пузыря у пациентов без ожирения и сахарного диабета [25]. В свою очередь, инсулинорезистентность признана ключевым фактором возникновения и прогрессирования НАЖБП. Оценка НОМА-IR рекомендована всем пациентам с подозрением на НАЖБП и в дальнейшем при динамическом наблюдении [12, 26]. В недавнем междисциплинарном обзоре [27], посвященном патогенетическим механизмам взаимовлияния НАЖБП и сахарного диабета 2 типа, подчеркнуто, что лечение НАЖБП должно быть частью стратегии лечения пациентов с диабетом и что данное заболевание имеет большое значение для стратификации риска осложнений диабета, а наличие НАЖБП у пациента следует учитывать для пер-

сонализации лечения, так как некоторые лекарственные препараты, используемые для контроля гликемии (метформин, пиоглитазон и инкретины), могут быть частью лечения неалкогольного стеатогепатита и ассоциированно с ним фиброза.

У пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа (группа высокого риска) комбинация НАЖБП и ЖКБ встречается чаще [28]. Однако эта связь не однонаправленная, так как нарушение моторики желчевыводящих путей может усугублять инсулинорезистентность [29]. Повышенный *de novo* липогенез активирует «липогенную ветвь» инсулинового сигнального пути в гепатоците, приводя к формированию стеатоза [30]. В регуляции печеночного липогенеза участвуют несколько транскрипционных факторов, в том числе печеночный X-рецептор (LXR). Он регулирует экспрессию ABC-транспортеров ABCG5/ABCG8, ответственных за каналикулярную экскрецию холестерина. Это приводит к усилению синтеза ЖК и ускорению этерификации холестерина. Другим важным транскрипционным фактором являются FXR, которые экспрессируются как в печени, так и в кишечнике и участвуют в обмене холестерина, триглицеридов и глюкозы, как было упомянуто ранее. FXR также регулирует экспрессию канальцевых транспортеров ABCB11 и ABCB4, которые транспортируют соответственно ЖК и фосфатидилхолин в желчь [31]. Недавнее исследование [6], проведенное с участием 4325 больных сахарным диабетом 2 типа с НАЖБП и без таковой, не продемонстрировало различий в распространенности ЖКБ, однако выявило методом логистического регрессионного анализа, что ЖКБ (отношение шансов (ОШ) 1,241, 95% ДИ 1,036–1,488, $p=0,002$) и холецистэктомия (ОШ 1,946, 95% ДИ 1,546–2,445, $p<0,001$) были тесно связаны с НАЖБП. В свою очередь, бессимптомное течение ЖКБ (ОШ 0,663, 95% ДИ 0,513–0,856, $p=0,002$) реже ассоциируется с НАЖБП.

Абдоминальное ожирение

Ожирение характеризуется увеличением массы жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию [32]. Как предиктор развития ЖКБ, ожирение связано с повышенным синтезом и выведением холестерина с желчью. При недостаточном потреблении клетчатки замедляется транзит кишечного содержимого, что способствует повышенному образованию и всасыванию вторичных ЖК и усилению литогенных свойств желчи [33]. С другой стороны, потеря веса сопровождается повышением уровня муцина и кальция в желчи, что приводит к формированию билиарного сладжа и камней в желчном пузыре. Кроме того, важную роль играет распределение жировой ткани, а не ее количество. Висцеральная жировая ткань ассоциирована с более частым развитием НАЖБП даже при более низком индексе массы тела. Очевидно, что данные эффекты связаны со способностью жировой ткани к активному синтезу провоспалительных цитокинов и адипокинов. Было показано, что адипокины оказывают воздействие на все патогенетические звенья НАЖБП и среди них особое значение имеет лептин, уровень которого у пациентов с НАЖБП значительно повышен [34]. Гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с более тяжелым течением НАЖБП и развитием фиброза [35]. Вместе

с тем высокий уровень лептина в исследованиях коррелирует с риском развития и/или наличием ЖКБ у пациентов с ожирением и избыточной массой тела [36]. В экспериментальных моделях у мышей с индуцированной гиперлептинемией и лептинорезистентностью было обнаружено изменение качества желчи, а именно повышенное содержание холестерина в ней и способность его к кристаллизации, а также увеличение муцина в составе желчи — «литогенный эффект». Кроме того, лептин уменьшает уровень липопротеинов высокой плотности, т. е. способствует развитию дислипидемии [37]. Для пациентов с ЖКБ и избыточной массой тела характерен достоверно более высокий уровень лептина и одновременно более низкий уровень сывороточного адипонектина, чем у пациентов с ЖКБ и нормальной массой тела. Уровень сывороточного адипонектина обратно пропорционален уровню триглицеридов в сыворотке крови у больных с ЖКБ [38].

Холецистэктомия

Удаление желчного пузыря влечет за собой метаболические изменения, вызывающие развитие и прогрессирование НАЖБП. После удаления желчного пузыря желчь непрерывно выделяется в двенадцатиперстную кишку. Это приводит к более быстрой циркуляции ЖК и соответственно большей концентрации их в печени, что может запустить вышеописанные механизмы клеточного повреждения и индукции фиброгенеза в печени [39]. В исследовании F. Barrera et al. [40] было обнаружено, что холецистэктомия приводит к снижению уровня FGF-19 в сыворотке, что предрасполагает к развитию гипергликемии и гиперхолестеринемии, увеличивающих риск формирования стеатоза печени. Повышенный уровень триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности после холецистэктомии установлен и в другом исследовании [41]. Ряд исследований, проведенных в Европе, Корее, США и включивших в анализ до 20 тыс. человек, однозначно демонстрируют независимую от других метаболических факторов (массы тела, сахарного диабета, гиперлипидемии и гипертриглицеридемии) связь развития НАЖБП с предшествующей холецистэктомией, более сильную даже, чем связь с ЖКБ в стадии формирования и бессимптомного наличия камней в желчном пузыре [42]. Исследовательская группа Папского католического университета Чили провела двухлетнее сравнительное наблюдение пациентов с ЖКБ после холецистэктомии и здоровых лиц, оценивая у них содержание жира в печени с помощью магнитно-резонансной томографии и уровня инсулина. Авторы обнаружили статистически значимое увеличение уровня инсулина в крови и НОМА-IR у пациентов, перенесших холецистэктомию, а также значительное увеличение жира в печени у пациентов, перенесших хирургическую процедуру, по сравнению с пациентами без хирургического вмешательства, учитывая, что все они не страдали ожирением и сахарным диабетом на момент включения в исследование [43].

В предлагаемых стратегиях ведения пациентов с НАЖБП после холецистэктомии подчеркивается, что при отсутствии клинических проявлений ЖКБ, очаговой кальцификации стенки желчного пузыря и растущих в нем полипов размером более 10 мм целесообразно выбрать выжидательную тактику. Пациентам, перенесшим оперативное вмешательство, рекомендуется оценка липидного спектра, глюкозы, маркеров цитолиза и холестаза начи-

ная со 2-й недели после операции и далее не реже 1 раза в 3 мес. в течение первого года, а также оценка фиброэластометрии через 6 и 12 мес. после операции [44].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

На кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России было проведено исследование, включившее 183 пациента, страдающих НАЖБП. Для определения диагностически ценных клинических признаков коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ полученные результаты обследования изучались в группах и подгруппах: в основную группу вошли пациенты, страдающие НАЖБП и ЖКБ ($n=88$), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию, группу сравнения составили пациенты, страдающие НАЖБП без ЖКБ ($n=95$). Всем пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, а также измерение уровня лептина, его растворимого рецептора, инсулина, адипонектина в сыворотке крови. Фиброз печени оценивали с помощью транзитной эластометрии.

При анализе пола и возраста лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, было установлено, что женщин среди пациентов основной группы статистически значимо больше: 36 (40,9%) пациенток основной группы против 20 (21,1%) пациенток группы сравнения ($\chi^2=8,48$, $p<0,01$) — при отсутствии статистически значимых различий по возрасту. Достоверно чаще пациенты основной группы предъявляли жалобы на ощущение горечи во рту ($\chi^2=11,66$, $p<0,01$), при этом сила положительной взаимосвязи возрастала после холецистэктомии ($\chi^2=0,231$, $p<0,01$). Нами было выявлено, что у пациентов с НАЖБП и ЖКБ чаще была диагностирована ишемическая болезнь сердца (у 25% лиц основной группы и у 9,47% — группы сравнения, $\chi^2=7,83$, $p<0,01$, $r_s=0,207$, $p<0,01$). Большая распространенность ССЗ была отмечена у лиц с ЖКБ, перенесших холецистэктомию ($r_s=0,258$, $p<0,01$). Также установлено, что при коморбидном течении НАЖБП и ЖКБ характерным было наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа, более высоких значений γ -глутамилтрансферазы и липопротеидов низкой плотности ($p<0,01$). Достоверно чаще были зафиксированы прогрессирующие стадии фиброза печени (F2–3) у пациентов с НАЖБП и ЖКБ, при этом стадия фиброза имела положительную достоверно значимую взаимосвязь с холецистэктомией ($r_s=0,366$, $p\leq 0,01$), что говорит об увеличении риска прогрессирующего течения НАЖБП после удаления желчного пузыря. В целом для пациентов с НАЖБП и ЖКБ были характерны высокие значения инсулина, лептина и более низкие значения адипонектина. Вместе с тем было установлено, что у лиц с сохраненным желчным пузырем уровень лептина сопоставим с таковым у пациентов, страдающих НАЖБП без ЖКБ, а после перенесенной холецистэктомии отмечен скачкообразный, более чем двукратный рост уровня лептина по сравнению с лицами с ЖКБ до операции.

Для того чтобы оценить влияние рассматриваемых патологий на уровень риска развития фатальных ССЗ, мы провели оценку степени риска по шкале SCORE 2019 г. в наших группах сравнения (использовали шкалу для регионов с повышенным риском). В подгруппе пациентов с коморбидным течением и проведенной холецистэктомией выявлена достоверно большая доля лиц с высоким уровнем риска ССЗ в течение следующих 10 лет ($\chi^2=9,4140$, $p<0,01$).

Таким образом, коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ имеет клиничко-лабораторные особенности. Постхолецистэктомическое течение ЖКБ у пациентов с НАЖБП характеризуется повышением кардиоваскулярного риска и прогрессированием фиброза печени.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ НАЖБП И ЖКБ

Для профилактики развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с НАЖБП и ЖКБ необходимо использовать патогенетически обоснованную и высокоэффективную терапию. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает мощным литолитическим эффектом и является препаратом первого выбора у пациентов с ЖКБ [2, 45]. Имеются неоспоримые данные о том, что монотерапия УДХК при лечении НАЖБП от 5 до 24 мес. достоверно снижает клиничко-биохимическую активность заболевания и выраженность фиброза [46]. В исследовании [47] с участием 207 пациентов с НАЖБП, которые имели признаки раннего атеросклероза, было обнаружено, что прием УДХК в дозе 15 мг на 1 кг массы тела привел к статистически значимому уменьшению стеатоза печени (оценивался по индексу FLI) и толщины комплекса интима-медиа, это позволяет говорить о самостоятельном гиполипидемическом эффекте УДХК, который реализуется через уменьшение инсулинорезистентности и повышение уровня аполипопротеина А1 (липопротеида высокой плотности).

Представляет интерес также глицирризиновая кислота (ГК, глицирризин) — сапонин корня солодки. Солодка входит в состав препаратов традиционной китайской медицины, применяется в различных областях, и в частности в терапии ЖКБ с целью купирования воспаления и восстановления функции печени. Из всех известных эффектов ГК наиболее актуальны противовоспалительный (системный и местный), гепатопротективный, антифибротический и антиканцерогенный [48]. Так, в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании [49], включившем 66 пациентов с НАЖБП, назначение препарата солодки сопровождалось статистически значимым снижением активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. В группе плацебо такого эффекта зарегистрировано не было.

В 2019 г. впервые в России и в мире была зарегистрирована фиксированная комбинация ГК и УДХК (Фосфоглив® УРСО) в форме капсул, содержащих действующие вещества в количестве 35 мг и 250 мг соответственно. На доклиническом этапе исследований [50] на модели холестаза было установлено, что фиксированная комбинация в сравнении с монопрепаратом УДХК эффективнее влияет на активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, уровень прямого и непрямого билирубина, а также на гистологическую картину печени. Комбинированный препарат Фосфоглив® УРСО запатентован в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения острого и хронического гепатита и холестаза. Учитывая его более выраженный плейотропный эффект в сравнении с монотерапией УДХК, препарат используют в лечении пациентов с сочетанной патологией — функциональными расстройствами, билиарным сладжем и НАЖБП. Препарат показал хорошую переносимость и минимальное количество побочных эффектов [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования и систематические обзоры демонстрируют связь между ЖКБ, холецистэктомией и НАЖБП, которая выражается в том, что, во-первых, НАЖБП является независимым фактором риска развития ЖКБ и наоборот, а во-вторых, после выполнения холецистэктомии развиваются метаболические нарушения и ассоциированная с ними НАЖБП. Коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ характеризуется — наряду с нарушениями липидного обмена, изменениями количества и соотношения ЖК, гормональными расстройствами — гиперлептинемией, лептинорезистентностью и инсулинорезистентностью. Холецистэктомия выступает как неблагоприятный фактор прогрессирующего течения НАЖБП и развития фиброза печени. Вся эта взаимообусловленность коморбидных патологий и сопутствующих им факторов риска требует разработки индивидуальных схем ведения пациентов. Двухкомпонентный препарат Фосфоглив® УРСО применяется как гепатопротективное средство с патогенетически направленным действием при коморбидном течении НАЖБП и ЖКБ. ▲

Литература

1. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37(1):81–84. DOI: 10.1111/liv.13299.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. 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;6:31–41.
4. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;11(111):46–50.
5. Kim Y.K., Kwon O.S., Her K.H. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease: An observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16018. DOI: 10.1097/MD.00000000000016018.
6. Lu Y., Hu L., Song J. et al. Gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2021;23:1. DOI: 10.1186/s12902-021-00899-z.
7. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):48–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000550.
8. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):197–203. DOI: 10.3109/00365521.2011.643481.
9. Francanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41183. DOI: 10.1371/journal.pone.0041183.
10. Park J.H., Hong J.Y., Kwon M. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: A South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;150:73–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.024.
11. Fan L.L., Chen B.H., Dai Z.J. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):15104. DOI: 10.1038/s41598-017-15430-5.
12. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
13. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile acid biology, pathophysiology, and therapeutics. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15:91–94. DOI: 10.1002/cld.861.
14. Chen Y., Wu S., Tian Y. Cholelithiasis as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest*. 2018;98(1):7–14. DOI: 10.1038/labinvest.2017.95.
15. Zhou D., Fan J.G. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2019–2028. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
16. Farooqui N., Elhence A., Shalimar A. Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):155–173. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.017.
17. Nimer N., Choucair I., Wang Z. et al. Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non-alcoholic fatty liver disease progression. *Metabolism*. 2021;116:154457. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154457.
18. Lee G., You H.J., Bajaj J.S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982. DOI: 10.1038/s41467-020-18754-5.
19. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Пенкина И.А., Сучкова Е.В. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105.
20. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J gastrointestinal pathophysiology*. 2021;12(2):14–24. DOI: 10.4291/wjgp.v12.i2.14.
21. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017;34(6):1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
22. Turola E., Petta S., Vanni E. et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech*. 2015;8(9):1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.
23. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24.
24. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778–782. DOI: 10.1038/nm1785.
25. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Al-Azzawi H. et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(7):940–948. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.04.005.
26. EASL — EASD — EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
27. Stefan N., Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):284–296. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1.
28. Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M. et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol*. 2006;45(2):299–305. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
29. Housset C., Chrétien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1549–1577. DOI: 10.1002/cphy.c150050.
30. Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;63(1):107–116. DOI: 10.1002/hep.28287.
31. Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther*. 2017;179:142–157. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.011.
32. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. (Электронный ресурс). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1> (дата обращения: 24.02.2022).
33. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест. 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):27–35. DOI: 10.17116/dokgastro20211002127.
34. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver — the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011;83(1–2):124–133. DOI: 10.1159/000318741.
35. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):43–51.
36. Méndez-Sánchez N., Bermejo-Martínez L.B., Viñals Y. et al. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6182–6187. DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6182.
37. Hyogo H., Roy S., Cohen D.E. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6j ob/ob mice. *J Lipid Res*. 2003;44(6):1232–1240. DOI: 10.1194/jlr.M300029-JLR200.
38. Méndez-Sánchez N., Ponciano-Rodríguez G., Chavez-Tapia N., Uribe M. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):203–208. DOI: 10.2174/1568008054064896.
39. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholelithiasis in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. DOI: 10.1038/ajg.2013.70.

40. Barrera F., Azócar L., Molina H. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):710–721.
41. Amigo L., Husche C., Zanolungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x.
42. Rodríguez-Antonio I., López-Sánchez G.N., Garrido-Camacho V.Y. et al. Cholecystectomy as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development. *HPB (Oxford).* 2020;22(11):1513–1520. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.07.011.
43. Cortés V., Quezada N., Uribe S. et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):129. DOI: 10.1186/s12944-017-0525-3.
44. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ухова М.В., Ибрагимова З.М. Современный взгляд на значение холецистэктомии в прогнозе пациента с неалкогольной жировой болезнью печени: алгоритм наблюдения и терапевтические подходы. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(6):438–445. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445.
45. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
46. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):109–117. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
47. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
48. Никитин И.Г., Волнухин А.В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(5):290–296. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296.
49. Hajiaghahmohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytother Res.* 2012;1:3728. DOI: 10.1002/ptr.3728.
50. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12):96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
51. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(15):54–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.
52. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. и др. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет.* 2021;(5):102–110. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.
53. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(1):81–84. DOI: 10.1111/liv.13299.
54. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
55. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russ J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;6:31–41 (in Russ.).
56. Gaus O.V., Akhmedov V.A. Evaluation of prognostic factors for the development of gallstone disease in persons with metabolic syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2014;11(111):46–50 (in Russ.).
57. Kim Y.K., Kwon O.S., Her K.H. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease: An observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16018. DOI: 10.1097/MD.00000000000016018.
58. Lu Y., Hu L., Song J. et al. Gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021;23:21. DOI: 10.1186/s12902-021-00899-z.
59. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):48–54 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000550.
60. Koller T., Kollerova J., Hlavaty T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):197–203. DOI: 10.3109/00365521.2011.643481.
61. Fracanzani A.L., Valenti L., Russello M. et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2012;7(7):e41183. DOI: 10.1371/journal.pone.0041183.
62. Park J.H., Hong J.Y., Kwon M. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of biliary tract cancers: A South Korean nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;150:73–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.024.
63. Fan L.L., Chen B.H., Dai Z.J. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):15104. DOI: 10.1038/s41598-017-15430-5.
64. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4–52 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
65. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile acid biology, pathophysiology, and therapeutics. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15:91–94. DOI: 10.1002/cld.861.
66. Chen Y., Wu S., Tian Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest.* 2018;98(1):7–14. DOI: 10.1038/labinvest.2017.95.
67. Zhou D., Fan J.G. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2019–2028. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
68. Farooqui N., Elhence A., Shalimar A. Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(1):155–173. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.017.
69. Nimer N., Choucair I., Wang Z. et al. Bile acids profile, histopathological indices and genetic variants for non-alcoholic fatty liver disease progression. *Metabolism.* 2021;116:154457. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154457.
70. Lee G., You H.J., Bajaj J.S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun.* 2020;11(1):4982. DOI: 10.1038/s41467-020-18754-5.
71. Vakhruşev Y.M., Lukashovich A.P., Penkina I.A., Suchkova E.V. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):48–51 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105.
72. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J gastrointestinal pathophysiology.* 2021;12(2):14–24. DOI: 10.4291/wjgp.v12.i2.14.
73. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
74. Turola E., Petta S., Vanni E. et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015;8(9):1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.
75. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W. et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24.
76. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14(7):778–782. DOI: 10.1038/nm1785.
77. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Al-Azzawi H. et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(7):940–948. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.04.005.
78. EASL — EASD — EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2016;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
79. Stefan N., Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(4):284–296. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1.
80. Nervi F., Miquel J.F., Alvarez M. et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol.* 2006;45(2):299–305. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.026.
81. Housset C., Chrétien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1549–1577. DOI: 10.1002/cphy.c150050.
82. Rosso C., Mezzabotta L., Gaggini M. et al. Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016;63(1):107–116. DOI: 10.1002/hep.28287.
83. Tanaka N., Aoyama T., Kimura S., Gonzalez F.J. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2017;179:142–157. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.011.
84. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, second

- revision. (Electronic resource.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1> (access date: 24.02.2022) (in Russ.).
33. Krolevets T.S., Livzan M.A. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russ J Evidence-Based Gastroenterology*. 2021;10(2):27–35 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20211002127.
34. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver — the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011;83(1–2):124–133. DOI: 10.1159/000318741.
35. Krolevets T.S., Livzan M.A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):43–51 (in Russ.).
36. Méndez-Sánchez N., Bermejo-Martínez L.B., Viñals Y. et al. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6182–6187. DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6182.
37. Hyogo H., Roy S., Cohen D.E. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6J ob/ob mice. *J Lipid Res*. 2003;44(6):1232–1240. DOI: 10.1194/jlr.M300029-JLR200.
38. Méndez-Sánchez N., Ponciano-Rodríguez G., Chavez-Tapia N., Uribe M. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):203–208. DOI: 10.2174/1568008054064896.
39. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):952–958. DOI: 10.1038/ajg.2013.70.
40. Barrera F., Azócar L., Molina H. et al. Effect of cholecystectomy on bile acid synthesis and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *Ann Hepatol*. 2015;14(5):710–721.
41. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int*. 2011;31(1):52–64. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x.
42. Rodríguez-António I., López-Sánchez G.N., Garrido-Camacho V.Y. et al. Cholecystectomy as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development. *HPB (Oxford)*. 2020;22(11):1513–1520. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.07.011.
43. Cortés V., Quezada N., Uribe S. et al. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):129. DOI: 10.1186/s12944-017-0525-3.
44. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ukhova M.V., Ibragimova Z.M. Modern view of the importance of cholecystectomy in the prognosis of a patient with non-alcoholic fatty liver disease: follow-up algorithm and therapeutic approaches. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):438–445 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445.
45. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
46. Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):109–117 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
47. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
48. Nikitin I.G., Volnukhin A.V. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(5):290–296 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296.
49. Hajiaghahmohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2012;1:3728. DOI: 10.1002/ptr.3728.
50. Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12):96–108 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
51. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Medical Council*. 2020;(15):54–64 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-54-64.
52. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M. et al. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter Oddi disorder. *Medical Council*. 2021;(5):102–110 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кролевец Татьяна Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7452-7230.

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Сыровенко Мария Игоревна — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-6300-367X.

Черкащенко Наталья Александровна — к.м.н., заведующая терапевтическим отделением ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 127, корп. 1; ORCID iD 000-003-3743-143X.

Контактная информация: Кролевец Татьяна Сергеевна, e-mail: mts-8-90@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.03.2022.

Поступила после рецензирования 25.04.2022.

Принята в печать 24.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana S. Krolevets — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7452-7230.

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Chancellor Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Maria I. Syrovenko — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6300-367X.

Natal'ya A. Cherkashchenko — C. Sc. (Med.), Head of the Therapeutic Department, West Siberian Medical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 127 build. 1, Krasnyy Put' str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 000-003-3743-143X.

Contact information: Tatyana S. Krolevets, e-mail: mts-8-90@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 31.03.2022.

Revised 25.04.2022.

Accepted 24.05.2022.

Фосфоглив УРСО

Новый шаг в лечении билиарной патологии

Первая фиксированная комбинация глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты для лечения заболеваний желчевыводящих путей и печени¹



Комплексное воздействие на гепатобилиарную систему²



Способствует устранению холестаза и воспаления²



Благоприятный профиль безопасности²

1. Данные IQVIA

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфоглив УРСО



Урсодезоксихолевая кислота 250 мг

Глицирризиновая кислота 35 мг

Желчнокаменная болезнь



Воспаление и боль



РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-286-292

Подбор антикоагулянтной терапии пациентам с циррозом печени

Н.Г. Арыкан¹, А.Е. Шестопалов²⁻⁴, Е.Е. Хворостинина¹, Л.А. Комарова¹,
А.О. Алексеева⁵, К.С. Асатурян¹

¹ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

⁴ФНКЦ РР, Москва, Россия

⁵ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пациенты с заболеваниями печени имеют высокий риск развития нарушений гемостаза. При этом, вопреки устоявшемуся мнению о низком риске тромбозов у больных циррозом печени (ЦП), полностью исключать возможность тромбозоэмболических событий у таких пациентов нельзя. Увеличение риска тромботических явлений и венозных тромбозов при ЦП обусловлено внешними факторами (иммобилизация, хирургические вмешательства, инфекционные процессы, коморбидные состояния) и внутренними факторами (снижение синтеза антикоагулянтов, повышение уровня эстрогенов). Из-за разнонаправленных нарушений гемостаза подбор антикоагулянтной терапии у пациентов с ЦП на практике представляет сложности и требует непрерывного и тщательного мониторинга гемостаза. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association, AGA) в 2019 г. выпустила ряд рекомендаций, касающихся проведения антикоагулянтной терапии у больных ЦП. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение пациента с ЦП и тромбозом легочной артерии. Ведение пациента осуществлялось с учетом рекомендаций AGA и клинических рекомендаций Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Представленный пример успешного подбора антикоагулянтной терапии и работы мультидисциплинарной бригады, динамической оценки всех доступных способов контроля гемостаза будет полезен практикующим врачам различных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, гемостаз, тромбоз, кровотечение, венозная тромбозоэмболия, тромбозоэмболия легочной артерии, тромбозоэластометрия, антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Арыкан Н.Г., Шестопалов А.Е., Хворостинина Е.Е. и др. Подбор антикоагулянтной терапии пациентам с циррозом печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):286–292. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-286-292.

Selecting anticoagulant therapy in patients with cirrhosis

N.G. Arykan¹, A.E. Shestopalov²⁻⁴, E.E. Khvorostinina¹, L.A. Komarova¹,
A.O. Alekseeva⁵, K.S. Asaturyan¹

¹F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

⁵N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Patients with liver diseases have a higher risk of hemostatic disorders. Meanwhile, despite a well-established opinion on a low risk of thromboses in cirrhosis, thromboembolic events cannot be totally ruled out in these patients. Increased risks of thrombotic events and venous thromboembolism in cirrhosis are accounted for by external (immobilization, surgeries, infections, comorbidities) and internal factors (reduced synthesis of anticoagulants, increased levels of estrogens). Practically, the selection of anticoagulant therapy in cirrhosis is difficult because of divergent hemostatic disorders and requires continuous and careful monitoring of hemostasis. In 2019, the American Gastroenterological Association (AGA) released guidelines on anticoagulant therapy in patients with cirrhosis and pulmonary embolism. We describe a patient with cirrhosis and pulmonary embolism. A management strategy was tailored to the AGA guidelines, the Russian Society on Liver Research guidelines, and the Russian Gastroenterological Association on Fibrosis and Cirrhosis and Complication Diagnosis and Treatment guidelines. This example of successful selection of anticoagulant therapy, multidisciplinary approach, and dynamic evaluation of all available methods of hemostasis control will be useful for practitioners.

KEYWORDS: cirrhosis, hemostasis, thrombosis, hemorrhage, venous thromboembolism, pulmonary embolism, thromboelastometry, anticoagulant, low-molecular-weight heparin.

FOR CITATION: Arykan N.G., Shestopalov A.E., Khvorostinina E.E. et al. Selecting anticoagulant therapy in patients with cirrhosis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):286–292 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-286-292.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с заболеваниями печени имеют высокий риск развития нарушений гемостаза. Зачастую ошибочно считается, что пациенты с циррозом печени (ЦП) защищены от развития тромбозов дефицитом факторов свертывания крови, однако, несмотря на предрасположенность к кровотечениям, у пациентов с ЦП могут возникать тромботические явления [1, 2]. Подбор антикоагулянтной терапии у пациентов с ЦП и разнонаправленными нарушениями гемостаза представляет трудности и требует непрерывного и тщательного мониторинга. Представим собственное клиническое наблюдение успешного подбора антикоагулянтной терапии у пациента с ЦП, состоявшимся кровотечением и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Д., 46 лет, рост 175 см, масса тела 70 кг, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) из приемного отделения по каналу скорой медицинской помощи, минуя приемное отделение, в связи с развитием дыхательной недостаточности. Из анамнеза было известно, что пациент, многие годы злоупотреблявший алкоголем, болен в течение 3 дней, когда появился стул черного цвета. В анамнезе: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), ушиб головного мозга (УГМ), внутримозговая гематома лобной доли, травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), декомпрессивная трепанация черепа, удаление гематомы в 2019 г. При поступлении пациент был возбужден, критика к состоянию отсутствовала. При осмотре обращали на себя внимание признаки выраженной дыхательной недостаточности, включая диффузный цианоз, и иктеричность склер. На основании клинической картины и результатов парных проб газового состава крови (артерия/вена) пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Нестабильность гемодинамики потребовала введения инотропных и вазопрессорных препаратов и инфузионной терапии.

При поступлении в ОРИТ выполнены следующие исследования.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) нижних конечностей: признаки окклюзирующего феморального тромбоза слева.

УЗИ плевральной полости: признаки гидроперикарда, жидкость в плевральных полостях отсутствует.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): фибринозно-эрозивный эзофагит с признаками состоявшегося кровотечения.

УЗИ органов брюшной полости: печень: косой вертикальный размер правой доли менее 150 мм, толщина левой доли менее 70 мм. Паренхима повышенной эхогенности. Поджелудочная железа обычной формы, паренхима однородная, повышенной эхогенности, контуры четкие, ровные. Селезенка увеличена: контуры нечеткие, паренхима однородная.

Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза: данные за наличие свободного газа отсутствуют.

КТ головного мозга: КТ-признаки кистозных изменений в левой височной доле, состояние после трепанации черепа.

КТ органов грудной полости с контрастированием: очаговых и инфильтративных изменений в легких не опре-

деляется. Пневматизация легочной ткани неравномерно снижена в сегментах S6, S1, S3 слева, S10 справа. В обоих легких спайки. Справа единичные буллы. Легочный рисунок прослеживается, не изменен. Средостение без особенностей. Сердце и крупные сосуды обычно расположены, не расширены. В полости перикарда выпот 9,6 мм. В правой и легочных артериях визуализируются массивные дефекты контрастирования, распространяющиеся на все сегментарные ветки справа и слева. Оценка по шкале Miller — 16 баллов.

ЭхоКГ: расширение всех камер сердца. Признаки гипертрофии левого желудочка. Нарушения локальной сократимости левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка 64%, конечный диастолический объем 85 мл, конечный систолический объем 30 мл. Атеросклеротические изменения аорты, аортального клапана с формированием стеноза I стадии и недостаточности I стадии. Атеросклеротические изменения, недостаточность митрального клапана I–II стадии, трикуспидального клапана — I–III стадии. Косвенные признаки легочной гипертензии 2-й степени (давление в легочной артерии 75 мм рт. ст.).

В лабораторных анализах обращало на себя внимание повышение уровня общего билирубина до 38,1 мкмоль/л, гипоальбуминемия (28,7 г/л), анемия (гемоглобин 29 г/л), тромбоцитопения до 2×10^9 /л. Чтобы исключить ошибку, тромбоциты были пересчитаны вручную, результат составил $3,3 \times 10^9$ /л. В коагулограмме выраженное снижение уровня протромбина до 32%, МНО 2,37, гипофибриногенемия 0,9 г/л, повышение уровня D-димера до 1685 нг/мл.

Первичная оценка данных тромбоэластометрии: выраженная гипокоагуляция в 3 тестах, в том числе с низкой плотностью фибринового сгустка. Стоит отметить, что контроль системы гемостаза первично выполнен до эндоваскулярных вмешательств (см. таблицу).

Учитывая наличие флотирующего тромба в венах нижних конечностей и ТЭЛА, через 4 ч от поступления выполнена каваграфия и имплантация кава-фильтра. В связи с выраженными нарушениями гемостаза от антикоагулянтной терапии решено отказаться до стабилизации показателей свертывающей системы крови.

Основной диагноз: массивная ТЭЛА (16 баллов по шкале Miller). Инфаркт-пневмония. Тромбоз подколенной вены справа, общей бедренной вены слева. Имплантация кава-фильтра.

Конкурирующий диагноз: алкогольный цирроз печени, класс В по Чайлд — Пью, 9 баллов. Гепаторенальный синдром. Энцефалопатия смешанного генеза. Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями.

Сопутствующие заболевания: фибринозно-эрозивный эзофагит с признаками состоявшегося кровотечения. ЗЧМТ. УГМ, внутримозговая гематома левой лобной доли, травматическое САК в 2019 г., декомпрессионная трепанация черепа в левой височно-теменной области с удалением гематомы. ЦВБ. Хроническая ишемия головного мозга II стадии, когнитивные нарушения, статодинамические нарушения, цефалгический синдром. Гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Анемия тяжелой степени смешанного генеза, вторичная тромбоцитопения.

На 4-е сутки выполнена оценка тромбодинамики. Время появления спонтанных сгустков составило 22 мин, размер сгустка через 30 мин 1356 усл. ед., скорость роста сгустка 36,1, стационарная скорость роста сгустка 36,1.

Таблица. Показатели коагулограммы пациента Д. за время наблюдения**Table.** Coagulogram of a patient with cirrhosis and pulmonary embolism during follow-up

Показатель Parameter	Сутки / Day										Референсные значения / Refer- ence ranges
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е	9-е	10-е	
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1685	-	12 381	-	-	13 422	8900	6514	5214	-	0-500
АЧТВ, с / APTT, sec	30,6	31,5	124,7	37,7	31,2	30,9	40,1	27,5	28,3	28,2	25,4-36,9
Протромбин, % / Prothrombin, %	32,0	56,0	39,0	57,0	63,0	64,0	60,0	60,0	69,0	-	70-130
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	0,9	2,46	2,24	3,21	3,55	4,02	3,4	3,6	4,1	3,7	2,4-5,0
МНО / INR	2,37	1,51	2,02	1,49	1,4	1,48	1,51	1,45	1,3	1,2	0,8-1,35
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, sec	26,4	16,7	22,4	16,5	15,4	15,7	16,1	16,0	14,3	13,2	9,4-12,5
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	20,7	16,4	-	-	-	-	16,9	17,7	14,0	15,1	10,3-16,6
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	-	33,0	-	-	29,0	46,0	44,0	48	60,0	57,0	75,6-122,4

Скоростные характеристики роста сгустка находились в зоне гиперкоагуляции. Фиксируется время образования очагов спонтанного тромбообразования вне зоны контакта с активатором. Гиперкоагуляция. Нормофибриногенемия. Было решено назначить низкомолекулярный гепарин в дозировке 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки.

По результатам обследования на 4-е сутки отмечено появление левостороннего гидроторакса, при контрольной УЗДГ вен нижних конечностей выявлены признаки окклюзивного тромбоза глубоких вен голени, подколенной и поверхностной бедренной вен слева, тромбоза общей бедренной вены левой нижней конечности с начальной реканализацией. При КТ органов грудной клетки на 4-е сутки отмечалась отрицательная динамика в виде появления выпота в плевральной полости и участков консолидации в паренхиме обоих легких. С учетом появления признаков пневмонии начиная с 4-х суток пребывания в ОРИТ была начата антибактериальная терапия цефалоспорином IV поколения в расчетной дозе. Стоит отметить, что лихорадка за первые 4 сут нахождения в ОРИТ не наблюдалась.

Несмотря на некоторую отрицательную динамику по данным КТ, к 5-м суткам удалось компенсировать газовый состав крови, провести контрольные исследования газообмена, выполнить экстубацию и перевести пациента на высокопоточную оксигенацию. Оценка необходимости коррекции волеми проводилась с учетом всех тестов, в том числе УЗ-контроля нижней полой вены и применения инвазивных методов оценки гемодинамики.

На 5-е сутки пребывания пациента в ОРИТ выполнена тромбоэластометрия (ROTEM). Вновь отмечено увеличение времени образования сгустка почти в 3 раза в тестах EXTEM, INTEM, FIBTEM, при удовлетворительной плотности фибринового сгустка (MCF 12 мм), при отсутствии лизиса в течение времени наблюдения (ML0%, время длительности исследования пробы 1 ч 6 мин).

С учетом данных за рецидив кровотечения по данным ЭГДС от антикоагулянтной терапии на 5–7-е сутки решено отказаться. На 8-е сутки по УЗДГ вен нижних конечностей отмечается отсутствие признаков тромбоза. УЗИ органов брюшной полости в динамике за время наблюдения — без признаков свободной жидкости. Терапия низкомолекулярным гепарином продолжена в дозе 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки под контролем коагулограммы и тромбодинамики.

На 9-е сутки пребывания пациента в ОРИТ выполнена тромбоэластометрия (ROTEM): нормокоагуляция в 3 тестах.

За время наблюдения РНК SARS-CoV-2 обнаружено не было, не зарегистрировано значимых колебаний активности трансаминаз (АЛТ 58,7–123,6 Ед/л, АСТ 32,1–223,9 Ед/л), уровней С-реактивного белка (12,5–119,4 мг/л), креатинина (55,1–85,4 мкмоль/л), мочевины (6,26–10,64 ммоль/л), щелочной фосфатазы (99,0–159,1 Ед/л), прокальцитонина (0,24–0,53 нг/мл) (указаны минимальное и максимальное значения). Однако на всем протяжении времени наблюдения сохранялись гипопротеинемия и гипоальбуминемия (22,9–32,0 г/л), гипербилирубинемия (общий билирубин 78,1 мкмоль/л, прямой билирубин 39,4 мкмоль/л), гиперамилаземия 360,8 Ед/л; активность γ -глутамилтранспептидазы 112,4 Ед/л.

На момент перевода из ОРИТ удалось добиться повышения уровня гемоглобина до 73 г/л, тромбоцитопения с 2×10^9 /л была скорректирована до 168×10^9 /л, лейкоцитоз максимальный составил $12,9 \times 10^9$ /л. В общем анализе мочи уробилиноген не исчез и на 10-е сутки (более 140,1 мкмоль/л). Лихорадка субфебрильная в вечерние часы.

На 10-е сутки пациент переведен в профильное отделение со стабильными показателями гемодинамики и дыхания, а также стабильными лабораторными показателями.

Данные по долевого количеству использованных гемоконпонентов за время пребывания пациента Д. в ОРИТ представлены на рисунке. Следует отметить, что их применяли по мере необходимости коррекции тех или иных показателей крови. За 100% принято общее количество перелитых гемоконпонентов.

На 13-е сутки в профильном отделении выполнена УЗДГ вен нижних конечностей и снова определены эхо-признаки билатерального тромбоза: флотирующего тромбоза подколенной вены справа, исходящего из задней большеберцовой вены, и окклюзивного тромбоза общей, глубокой и поверхностной бедренных вен слева с начальной реканализацией на поверхностной бедренной вене, подколенной вене. Кава-фильтр проходим. Контроль коагулограммы: нормокоагуляция. Назначены низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах.

По окончании лечения в отделении сосудистой хирургии (5-е сутки) пациент переведен для продолжения лече-

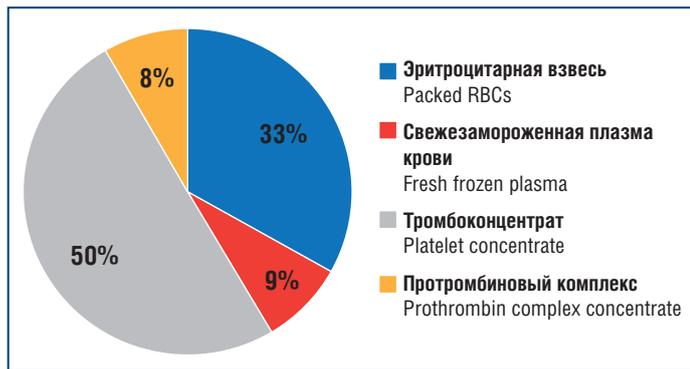


Рисунок. Общее количество гемокомпонентов за время пребывания пациента Д. в ОРИТ

Fig. The total number of blood components during treatment patient D. in the ICU

ния в отделение терапии, откуда был выписан под наблюдение специалистов по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

При ЦП развиваются нарушения системы гемостаза [1, 3, 4]. Снижение синтеза прокоагулянтных факторов (факторы свертывания крови II, V, VII, X, XI, XII и XIII), синтеза фибриногена, а также тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [1, 4, 5]. Тромбоцитопения является распространенным гематологическим нарушением при ЦП, при хронических заболеваниях печени длительное время объяснялась гиперспленизмом и секвестрацией тромбоцитов в селезенке, однако в настоящее время считается, что тромбоцитопения связана со снижением выработки тромбопоэтина при заболеваниях печени и угнетением тромбопоэза в костном мозге [5]. Стойкая дисфункция тромбоцитов считается неотъемлемой частью течения ЦП, но она может компенсироваться увеличением синтеза эндотелием фактора Виллебранда [6].

Нарушения свертывания крови наблюдаются при прогрессировании ЦП и включены в большинство прогностических шкал [3]. Стоит отметить, что общепринятой шкалой для оценки риска летальности у больных ЦП считается шкала MELD, однако G. D'Amico et al. [7] показали, что некоторые ее компоненты требуют пересмотра в зависимости от того, были ли проведены различные хирургические вмешательства, например трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS).

Кровотечения при ЦП условно можно разделить на 2 категории: 1) кровотечения, вызванные портальной гипертензией, для которых гемостатические механизмы имеют меньшее значение; 2) кровотечения из слизистых оболочек или пункционных ран, которые зачастую связаны с преждевременным растворением сгустка или гиперфибринолизом [3]. Механизм гиперфибринолиза остается не до конца изученным, но, несомненно, является следствием изменений в тромболитической системе [8].

Следует отметить, что кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ у пациентов с ЦП характеризуются частыми рецидивами, несмотря на применение различных техник эндоскопического гемостаза [9].

При ЦП наблюдается снижение синтеза антикоагулянтов, таких как антитромбин, протеин С, протеин S [1, 4]. Частичный дефицит антикоагулянтов сопровождается

усилением генерации тромбина, что совместно со снижением уровня протеина С и антитромбина ведет к прокоагулянтному статусу [1]. Аналогично происходит снижение концентрации факторов с малым периодом полураспада (факторов V и VII, а затем факторов II и X), что усиливает удлинение протромбинового времени, в то же время происходит компенсация за счет снижения выработки печенью антикоагулянтных факторов, особенно протеина С [10]. T. Sinegre et al. [11] установили, что повышение уровня фактора VIII и снижение уровня протеина С играют значительную роль в развитии гиперкоагуляции плазмы крови у пациентов с ЦП.

T. Lisman et al. [6] показали, что повышенные уровни фактора Виллебранда у больных ЦП способствуют индукции первичного гемостаза, несмотря на снижение функциональных свойств. Этот механизм позволяет компенсировать дефекты количества и функции тромбоцитов у пациентов с ЦП. Высокие уровни фактора VIII независимо связаны с повышенным риском внепеченочной обструкции воротной вены [12]. Задержка образования тромба при ЦП в итоге приводит к снижению его проницаемости. Подобные изменения в сгустках, образованных очищенным фибриногеном, предполагают, что это может частично объясняться модификацией молекулы. В совокупности эти результаты указывают на гиперкоагуляцию у пациентов с ЦП, что может объяснить повышенный риск тромбоза [13]. Гиперкоагуляция в том числе может приводить к нарушению функции печени за счет возникновения микротромбоза сосудов [14].

Существует доказанная связь между воспалением и риском возникновения тромбозов: так, повышенный уровень интерлейкина 6 коррелирует с риском возникновения тромбозов портальной вены и глубоких вен нижних конечностей [15].

При длительно текущем ЦП система гемостаза восстанавливает равновесие, но, в сущности, этот баланс хрупок и значительно подвержен влиянию таких факторов, например, как волемический статус, инфекции, почечная недостаточность [3].

Пациенты с ЦП одновременно подвержены риску как кровотечения, так и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [2, 4]. Повышенный риск ВТЭ у пациентов с ЦП показан в ряде исследований [16–20]. В 2015 г. были опубликованы результаты национального исследования, проводившегося в Дании. В нем был выполнен анализ количества тромбоэмболических осложнений у пациентов с ЦП и без ЦП в период с 1994 г. по 2011 г. [16]. Установлено, что риск 30-дневной летальности от тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с ЦП составил 7% (95% ДИ 5–10%) и 3% у пациентов без ЦП (95% ДИ 2–3%); риск 30-дневной летальности от ТЭЛА у пациентов с ЦП составил 35% (95% ДИ 29–42%), у пациентов без ЦП — 16% (95% ДИ 14–19%). Риск смертности, связанной с тромбозом воротной вены, составил 19% и 15% соответственно. Скорректированное 30-дневное отношение рисков летального исхода составило 2,17 (1,24–3,79) для тромбоза глубоких вен, 1,83 (1,30–2,56) для ТЭЛА и 1,30 (0,80–2,13) для тромбоза портальной вены. Авторы пришли к выводу, что ЦП является предиктором повышенной краткосрочной летальности после перенесенной ВТЭ, причем ТЭЛА является наиболее частой причиной летального исхода.

P. Jepsen et al. [21] в исследовании с участием 5854 пациентов с ЦП различной этиологии оценили риски воз-

никновения тромбозов различной локализации. Пациентов включали в исследование до возникновения ТЭ осложненных, остро инфаркта миокарда (ОИМ), ишемического инсульта или смерти. Было отмечено, что развитие терминальной стадии заболевания чаще всего сопровождалось развитием ОИМ, нежели других осложнений.

Частота встречаемости тромбоза портальной вены у больных с ЦП, по разным данным, колеблется от 4,6% до 26%, что составляет наиболее высокие показатели среди всех поражений печени [22–25]. Считается, что снижение скорости портального кровотока менее 15 см/с является предиктором возникновения тромбоза в системе воротной вены [26]. Были выделены дополнительные факторы риска тромбоза портальной вены: предшествовавшая декомпенсация цирроза и тромбоцитопения [25], гипоальбуминемия [27], варикозное расширение вен пищевода и экспозиция неселективных β -адреноблокаторов [28], наличие крупной сети коллатералей [24].

Так, в исследовании F. Turon et al. [22] у 369 пациентов с ЦП среди рисков по возникновению тромбоза были выделены: портальная гипертензия в анамнезе, варикозное расширение вен пищевода, тромбоцитопения в сочетании со снижением кровотока в системе портальной вены (подчеркнуто, что выполнением данных измерений должен заниматься опытный специалист).

Увеличение риска ВТЭ при ЦП обусловлено внешними факторами (иммобилизация, хирургические вмешательства, инфекционные процессы, коморбидные состояния) и внутренними факторами (нарушение системы коагуляции, повышенный уровень эстрогенов) [4, 10, 29, 30]. Кроме того, на венозный стаз могут влиять и местные факторы (компрессия опухолью, абсцедирование, гепато- и спленомегалия) [16].

Проблемы возникновения кровотечений многие годы являлись знаковыми в лечении ЦП, но на современном этапе различные лабораторные тесты дают возможность вовремя распознать эти нарушения и провести их коррекцию [3].

При гистологическом исследовании образцов, полученных во время эмболектomie, G. Newcomb et al. [31] получили гетерогенные результаты, что позволило сделать вывод о необходимости оценивать результаты проведения антикоагулянтной терапии на основе систематических характеристик морфологии сгустков.

В 2021 г. были выпущены клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений, согласно которым рекомендовано выполнение коагулограммы, включая определение таких показателей, как МНО, протромбиновый индекс, фибриноген, протромбин, протромбиновое (тромбопластиновое) время, D-димер, антипротромбин III. В большей степени при использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, уровня фибриногена. В ряде случаев показано исследование уровня D-димера (исключение активного тромбообразования и эффективности антикоагулянтной терапии), активированного частичного тромбопластинового времени (контроль эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами), антипротромбина III (при дефиците фактора эффект низкомолекулярных гепаринов может быть неполным или отсутствовать вовсе) [32].

Американская ассоциация гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) [3] в 2019 г. выпустила ряд рекомендаций, касающихся проведения антикоагулянтной терапии у больных ЦП. Согласно рекомендациям, регулярно должны выполняться лабораторные тесты оценки системы гемостаза, ротационная тромбоэластометрия (ROTEM), сонореометрия, определение генерации тромбина, однако у всех пациентов результаты этих измерений будут строго индивидуальны.

Экстренная коррекция тромбоцитопении и коагулопатии у данной группы пациентов не всегда показана. Исключение составляют ситуации, когда пациенту планируются торакоцентез и хирургические вмешательства.

Компоненты крови следует использовать с осторожностью, поскольку они увеличивают портальную гипертензию и несут риск аллоиммунизации и других осложнений, связанных с переливанием крови, в том числе и синдрома острого повреждения легких.

При активном кровотечении и процедурах повышенного риска необходимо стремиться к следующим показателям: гематокрит 25%, количество тромбоцитов >50000, фибриноген >1,2 г/л. При этом МНО не является целевым показателем для коррекции.

Агонисты тромбопоэтина являются хорошей альтернативой переливанию тромбоцитов, но требуется время (около 10 сут) для появления результата данных манипуляций. Переливание больших объемов свежезамороженной плазмы с целью нормализации МНО нецелесообразно, оно минимально влияет на генерацию тромбина и усиливает портальную гипертензию.

Концентрат 4-факторного протромбинового комплекса содержит как про-, так и антикоагулянтные факторы, что делает привлекательным комплекс как малообъемное терапевтическое средство, однако его дозировка основана на уровне МНО, а опубликованных данных о его применении при заболеваниях печени недостаточно.

Антифибринолитическая терапия может применяться у больных с персистирующим кровотечением из слизистой или места пункции, если подозревается нарушение целостности сгустка. Считается, что и транексамовая кислота, и аминокапроновая кислота ингибируют растворение сгустка, но не вызывают гиперкоагуляции, хотя оба препарата могут усугубить состояние уже имеющих тромбов.

Десмопрессин высвобождает фактор Виллебранда в качестве своего первичного гемостатического компонента.

Системная инфузия гепарина рекомендуется при симптоматическом тромбозе глубоких вен и тромбозе воротной и брыжеечных вен, но существуют нерешенные вопросы, касающиеся проведения мониторинга.

Лечение тромбоза воротной и брыжеечных вен требует взвешенного подхода к выбору хирургической тактики. Терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ), антагонистами витамина К, прямыми антикоагулянтами, по данным литературы, является предпочтительным методом лечения.

Прямые антикоагулянты, такие как ингибитор фактора Ха и тромбина, являются относительно безопасными и эффективными у стабильных пациентов с ЦП, но требуют повышенного внимания при усугублении заболевания.

Не стоит забывать, что подбор антикоагулянтной терапии при уже произошедшей ТЭЛА сильно варьирует в зависимости от обстоятельств, при которых она произошла [31].

В процессе лечения пациента с ЦП и ВТЭ становится очевидным, что патология системы гемостаза претерпевает изменения вместе с прогрессированием заболевания [22].

В случае возникновения венозного тромбоза у пациентов с ЦП инициация стандартной терапии антикоагулянтами может быть задержана в связи с высоким риском кровотечения. Все это крайне затрудняет проведение профилактики тромбозомболических осложнений.

Таким образом, нарушения коагуляционного звена при нарушениях функции печени, в частности при ЦП, могут быть совершенно непредсказуемы, как и результативность их коррекции [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, однозначно предсказать, по какому пути будут развиваться события у пациента с ЦП, в силу различного характера возникающих нарушений в системе гемостаза невозможно. Однако доступные в настоящее время методы контроля показателей свертывающей системы крови позволяют оперативно реагировать на изменения и проводить адекватную их коррекцию, минимизируя риски развития фатальных осложнений.

В данной работе был представлен пример успешного подбора антикоагулянтной терапии и работы мультидисциплинарной бригады, динамической оценки показателей гемостаза у пациента с ЦП, состоявшимся кровотечением, тромбозом подколенной вены справа и общей бедренной вены слева и массивной ТЭЛА. Зачастую ошибочно считается, что пациенты с ЦП защищены от развития тромбозов дефицитом факторов свертывания крови, однако, несмотря на предрасположенность к кровотечениям, у таких пациентов могут возникать тромботические явления. Разнонаправленные нарушения гемостаза делают трудным подбор антикоагулянтов. Необходим тщательный контроль показателей гемостаза.

Литература / References

- Енисеева Е.С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(2):25–30. [Yeniseeva E.S. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(2):25–30 (in Russ.)].
- Yang Z.J., Costa K.A., Novelli E.M., Smith R.E. Venous thromboembolism in cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(2):169–178. DOI: 10.1177/1076029612461846.
- O'Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
- Buresi M., Hull R., Coffin C.S. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(12):905–908. DOI: 10.1155/2012/175849.
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778–793. DOI: 10.1111/liv.13317.
- Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J. et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44(1):53–61. DOI: 10.1002/hep.21231.
- D'Amico G., Maruzzelli L., Airolidi A. et al. Performance of the model for end-stage liver disease score for mortality prediction and the potential role of etiology. *J Hepatol*. 2021;75(6):1355–1366. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.018.
- Rijken D.C., Kock E.L., Guimarães A.H. et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2116–2122. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04901.x.
- Haddad A., Beji H., Chaker Y. et al. Surgical treatment for bleeding ileal varices: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;88:106573. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106573.

- Tripodi A., Primignani M., Lemma L. et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(2):265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036.
- Sinegre T., Duron C., Lecompte T. et al. Increased factor VIII plays a significant role in plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1132–1140. DOI: 10.1111/jth.14011.
- Martinelli I., Primignani M., Aghemo A. et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol*. 2009;50(5):916–922. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.020.
- Hugenholtz G.C., Macrae F., Adelmeijer J. et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1054–1066. DOI: 10.1111/jth.13278.
- Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M. et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21(5):1238–1247.
- Huang X., Fan X., Zhang R. et al. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(3):401–405. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001526.
- Sogaard K.K., Horváth-Puhó E., Montomoli J. et al. Cirrhosis Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(7):e97. DOI: 10.1038/ctg.2015.27.
- Janssen H.L., Wijnhoud A., Haagsma E.B. et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut*. 2001;49(5):720–724. DOI: 10.1136/gut.49.5.720.
- Sogaard K.K., Horváth-Puhó E., Grønbaek H. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):96–101. DOI: 10.1038/ajg.2008.34.
- Wu H., Nguyen G.C. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):800–805. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.014.
- Ogren M., Bergqvist D., Björck M. et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):2115–2119. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115.
- Jepsen P., Tapper E.B., Deleuran T. et al. Risk and Outcome of Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cirrhosis: A Danish Nation-wide Cohort Study. *Hepatology*. 2021;74(5):2725–2734. DOI: 10.1002/hep.32019.
- Turon F., Driever E.G., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol*. 2021;75(6):1367–1376. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.020.
- Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012;57(1):203–212. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.034.
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M., Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):568–574. DOI: 10.1038/ajg.2012.452.
- Noronha Ferreira C., Marinho R.T., Cortez-Pinto H. et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study. *Liver Int*. 2019;39(8):1459–1467. DOI: 10.1111/liv.14121.
- Stine J.G., Wang J., Shah P.M. et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int*. 2018;38(1):94–101. DOI: 10.1111/liv.13500.
- Basilis S., Carnevale R., Nocella C. et al. Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2019;3(4):504–512. DOI: 10.1002/hep4.1317.
- Nery F., Correia S., Macedo C. et al. Nonselective beta-blockers and the risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: results of a prospective longitudinal study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(5):582–588. DOI: 10.1111/apt.15137.
- Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835–1846. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
- Agno W., Squizzato A., Garcia D., Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):651–658. DOI: 10.1055/s-2006-951293.

31. Newcomb G., Wilson B.L., White R.J. et al. An untapped resource: characteristics of thrombus recovered from intermediate or high risk pulmonary embolus patients. *Cardiovasc Pathol.* 2022;57:107392. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107392.

32. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.

[Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Арыкан Нина Геннадьевна — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8731-6168.

Шестопалов Александр Ефимович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; консультант анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3; главный научный сотрудник ФНКС РР, вице-президент Национальной ассоциации клинического питания и метаболизма; 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5278-7058.

Хворостинина Елена Егоровна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии центра анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1984-0136.

Комарова Лоритта Андреевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3773-7351.

Алексеева Анна Олеговна — ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3; ORCID iD 0000-0002-6488-8040.

Асатурян Карен Сергеевич — врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2389-058X.

Контактная информация: Арыкан Нина Геннадьевна, e-mail: md.panova@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.02.2022.

Поступила после рецензирования 25.02.2022.

Принята в печать 24.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Nina G. Arykan — C. Sc. (Med.), anesthesiologist and intensivist of the Intensive Care Unit of the Center of Anesthesia and Resuscitation, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8731-6168.

Aleksandr E. Shestopalov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, professor of the Department of Anesthesia and Emergency Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; consulting anesthesiologist and intensivist, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3, Gospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russian Federation; leading researcher, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Vice-President of the National Association of Clinical Nutrition and Metabolism; 25 build. 2, Petrovka str., Moscow, 107031, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5278-7058.

Elena E. Khvorostinina — Head of the Intensive Care Unit of the Center of Anesthesia and Resuscitation, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1984-0136.

Loritta A. Komarova — anesthesiologist and intensivist of the Intensive Care Unit of the Center of Anesthesia and Resuscitation, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3773-7351.

Anna O. Alekseeva — resident of the Department of Anesthesia and Resuscitation, N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid; 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6488-8040.

Karen S. Asaturyan — cardiovascular surgeon, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2389-058X.

Contact information: Nina G. Arykan, e-mail: md.panova@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 01.02.2022.

Revised 25.02.2022.

Accepted 24.03.2022.

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407



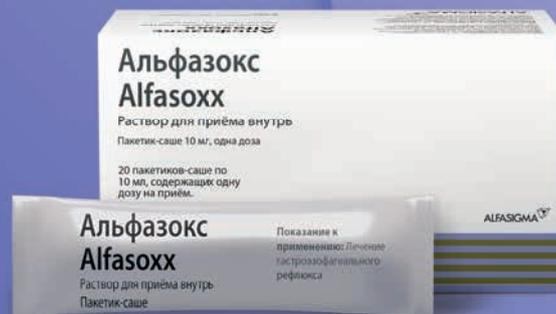
Защита там, где
это необходимо

SMART* - РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого направлено на защиту и восстановление¹ слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению¹
-  снижению воспаления¹
-  устранению симптомов¹



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РЭН 2017/5664 от 22 декабря 2020 года.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ

ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭРБ сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, ксилитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приёмов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасигма Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

* SMART (англ.) – умное.

** ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Реклама



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

 **Рифаксимин-α (альфа) —**
кристаллическая форма рифаксимины
с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И **БЕЗОПАСНОСТЬ**²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена groV, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Печёночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. Симптоматический неосложнённый дивертикулёз: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хроническое воспалительное заболевание кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>