



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
MAIN TOPIC
GASTROENTEROLOGY



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 Info-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

Каляжин 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, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

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

Драпкина Оксана Михайловна, академик 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

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА 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 Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

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

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 7, № 5, 2023

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

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

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. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 332617

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 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

30.06.2023

Главный редактор номера — член-корреспондент РАН М.А. Ливзан

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи
О.В. Гаус, М.А. Ливзан 237

Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени
М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, А.В. Белковец, А.А. Громов 249

Эндоскопическая ультрасонография и транспапиллярные вмешательства у пациентов с парапапиллярными дивертикулами
В.А. Белозеров, Н.Н. Григорьев, В.А. Прокопов, Д.Е. Белозерова 258

ОБЗОРЫ

Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний
В.В. Цуканов 264

Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции
М.Ф. Осипенко, Е.А. Жук, В.П. Дробышева, Н.В. Литвинова, М.А. Ливзан, О.В. Гаус 274

Прокинетики: роль в терапии больного ГЭРБ
М.А. Ливзан, Д.С. Бордин, О.В. Гаус, М.А. Лисовский 283

Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение
М.И. Скалинская, Р.В. Деев, Е.В. Пресняков, И.А. Чекмарева, Е.В. Сказываева, И.Г. Бакулин 292

Диарейный синдром в практике врача-терапевта: алгоритм действий
М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко 300

Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье
М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец 310

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод — особенности эндоскопической диагностики
В.В. Лозовая, О.А. Гусарова, О.А. Малихова, А.О. Туманян 318

Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного
М.А. Ливзан, О.В. Гаус, М.М. Федорин 323

Основные аспекты терапии начальных стадий желчнокаменной болезни. Нужны ли поиски «золотого» стандарта сегодня?
И.Г. Пахомова 332

Абдоминальный туберкулез у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение)
Л.В. Поддубная, Г.Ф. Дубакова, Т.С. Гелескул, Е.П. Шилова, Т.А. Колпакова, М.Ф. Осипенко, С.Д. Никонов, В.П. Дробышева 337

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. Gubergrits, 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

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, 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. Fazyllov, 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. Verkin, 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, Academician 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, Academician 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

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

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

**Russian
Medical Inquiry**

T. 7, № 5, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Infom»

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

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

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, Elektrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 332617

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).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

June 30, 2023

Contents

ORIGINAL RESEARCH

Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions
O.V. Gaus, M.A. Livzan 237

Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease
M.V. Kruchinina, M.V. Parulikova, A.V. Belkovets, A.A. Gromov 249

Endoscopic ultrasound and transpapillary interventions in patients with peripapillary diverticula
V.A. Belozеров, N.N. Grigoriev, V.A. Prokopov, D.E. Belozerova 258

REVIEW ARTICLES

Rabeprazole in the treatment of acid-related disorders
V.V. Tsukanov 264

Probiotics in the Helicobacter pylori eradication therapy
M.F. Osipenko, E.A. Zhuk, V.P. Drobysheva, N.V. Litvinova, M.A. Livzan, O.V. Gaus 274

Prokinetics: the role in the therapy of a patient with GERD
M.A. Livzan, D.S. Bordin, O.V. Gaus, M.A. Lisovsky 283

Histone of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance
M.I. Skalinskaya, R.V. Deev, E.V. Presnyakov, I.A. Chekmareva, E.V. Skazyvaeva, I.G. Bakulin 292

Diarrheal syndrome in the practice of a general practitioner: medical algorithm
M.A. Livzan, O.V. Gaus, D.A. Gavrilenko 300

Non-alcoholic fatty liver disease and women's health
M.A. Livzan, M.I. Syrovenko, T.S. Krolevets 310

CLINICAL PRACTICE

Clinical case of sebaceous gland ectopia in the esophagus — characteristics of endoscopic diagnosis
V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova, O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan 318

IBS phenotype associated with obesity and overweight: treatment tactics for patient-centered management
M.A. Livzan, O.V. Gaus, M.M. Fedorin 323

Main therapy aspects of the cholelithiasis early phase. Do we need to search for the gold standard nowadays?
I.G. Pakhomova 332

Abdominal tuberculosis in a baby (case report)
L.V. Poddubnaya, G.F. Dubakova, T.S. Geleskul, E.P. Shilova, T.A. Kolpakova, M.F. Osipenko, S.D. Nikonov, V.P. Drobysheva 337

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1

Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи

О.В. Гаус, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние взаимодействия факторов генетики и эпигенетики на формирование и персистенцию симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы: в исследование включено 263 пациента с СРК (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет), в том числе: СРК с диареей (n=84), СРК с запором (n=92), СРК смешанного варианта (n=87); легкого течения (n=110), среднетяжелого течения (n=99), тяжелого течения (n=54). Группу контроля составили 40 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В каждой группе изучена распространенность полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с СРК (*COMT*, *DRD2*, *SLC6A4*, *LCT*, *FTO*, *TLR9*), особенности питания, уровень тревоги и депрессии, в том числе специфической гастроинтестинальной тревоги, качество жизни, содержание кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови, зонулина в кале.

Результаты исследования: генотип val/val гена *COMT*, характеризующийся высокой активностью фермента, чаще встречался среди пациентов с СРК с диареей и смешанным вариантом ($\chi^2=55,75$, $p<0,001$), при тяжелом течении заболевания ($\chi^2=32,66$, $p<0,001$) и был связан с диареей ($\chi^2=53,39$, $p<0,001$), тревогой ($\chi^2=20,01$, $p<0,001$); генотип met/met ассоциировался с запорами ($\chi^2=16,09$, $p<0,001$), абдоминальной болью ($\chi^2=11,04$, $p=0,004$) и депрессией ($\chi^2=13,12$, $p=0,001$). Генотип T/T гена *DRD2*, ведущий к снижению плотности D_2 -рецепторов в головном мозге, чаще обнаруживался у пациентов с СРК с запорами ($\chi^2=13,05$, $p=0,042$) и с тяжелым течением заболевания ($\chi^2=30,37$, $p<0,001$), был связан с абдоминальной болью ($\chi^2=42,84$, $p<0,001$), эпизодами переедания ($\chi^2=29,05$, $p<0,001$), тягой к сладкому ($\chi^2=16,82$, $p=0,002$), депрессией ($\chi^2=39,63$, $p<0,001$). Генотип S/S гена *SLC6A4*, ведущий к снижению обратного захвата серотонина, чаще встречался у пациентов с СРК с диареей ($\chi^2=28,77$, $p<0,001$), ассоциировался с абдоминальной болью ($\chi^2=9,15$, $p<0,001$), диареей ($\chi^2=39,98$, $p<0,001$) и тревогой ($\chi^2=7,87$, $p=0,02$), генотип L/L — с запорами ($\chi^2=12,4$, $p=0,002$). Генотип A/A гена *FTO* был связан с избыточной массой тела ($\chi^2=41,33$, $p<0,001$), эпизодами переедания ($\chi^2=31,49$, $p<0,001$), повышенным потреблением добавленного сахара ($\chi^2=9,25$, $p=0,010$), тягой к сладкой пище ($\chi^2=26,19$, $p=0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=7,85$, $p=0,019$). Генотип CC гена *TLR9*, ведущий к чрезмерной активации TLR9, чаще выявлялся у лиц с острой кишечной инфекцией в анамнезе ($\chi^2=8,45$, $p=0,038$).

Заключение: выявленные ассоциации предполагают влияние взаимодействия факторов генетики и окружающей среды на тяжесть и характер течения СРК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, факторы генетики, факторы эпигенетики, катехол-О-метилтрансфераза, рецепторы дофамина 2-го типа, транспортер обратного захвата серотонина, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, генетически детерминированная непереносимость лактозы, толл-подобные рецепторы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гаус О.В., Ливзан М.А. Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):237–248. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1.

Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions

O.V. Gaus, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the effect of the interaction of genetic and epigenetic factors on the formation and persistence of signs concerning irritable bowel syndrome (IBS).

Patients and Methods: the study included 263 patients with IBS (189 female, 74 male, mean age — 29 [25; 35] years), including: IBS with diarrhea (n=84), IBS with constipation (n=92), mixed IBS (n=87); mild (n=110), moderate (n=99), severe (n=54) course. The control group consisted of 40 subjects comparable by gender and age. In each group, the polymorphism prevalence of candidate genes associated with IBS (*COMT*, *DRD2*, *SLC6A4*, *LCT*, *FTO*, *TLR9*), nutritional characteristics, the level of anxiety and depression, including specific gastrointestinal anxiety, life quality, cortisol content in saliva, blood serotonin, dopamine blood level, fecal zonulin.

Results: Val/Val genotype of the *COMT* gene, characterized by high enzyme activity, was more common among patients with IBS with diarrhea and mixed IBS ($\chi^2=55.75$, $p<0.001$), in severe course ($\chi^2=32.66$, $p<0.001$) and was associated with diarrhea ($\chi^2=53.39$, $p<0.001$), anxiety ($\chi^2=20.01$, $p<0.001$); Met/Met genotype was associated with constipation ($\chi^2=16.09$, $p<0.001$), abdominal pain ($\chi^2=11.04$, $p=0.004$) and depression ($\chi^2=13.12$, $p=0.001$). T/T genotype of the *DRD2* gene, leading to a decrease in the density of dopamine D_2 receptors, was more commonly found in patients with IBS with constipation ($\chi^2=13.05$, $p=0.042$) and severe course ($\chi^2=30.37$, $p<0.001$), and was associated with abdominal pain ($\chi^2=42.84$, $p<0.001$), episodes of overeating ($\chi^2=29.05$, $p<0.001$), sugar cravings ($\chi^2=16.82$, $p=0.002$) and depression ($\chi^2=39.63$, $p<0.001$). S/S genotype of the *SLC6A4* gene, leading to a decrease in serotonin reuptake, was more common in patients with IBS

with diarrhea ($\chi^2=28.77$, $p<0.001$), and was associated with abdominal pain ($\chi^2=9.15$, $p<0.001$), diarrhea ($\chi^2=39.98$, $p<0.001$) and anxiety ($\chi^2=7.87$, $p=0.02$), genotype L/L — with constipation ($\chi^2=12.4$, $p=0.002$). A/A genotype of the *FTO* gene was associated with overweight ($\chi^2=41.33$, $p<0.001$), episodes of overeating ($\chi^2=31.49$, $p<0.001$), increased consumption of added sugar ($\chi^2=9.25$, $p=0.010$), and cravings for sweet ($\chi^2=26.19$, $p=0.001$), farinaceous and confectionery products ($\chi^2=7.85$, $p=0.019$). CC genotype of the *TLR9* gene, leading to excessive activation of TLR9, was more commonly detected in individuals with a history of acute intestinal infection ($\chi^2=8.45$, $p=0.038$).

Conclusion: the identified associations suggest the impact of genetic and environmental factors on the severity and nature of the IBS course.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, genetic factors, epigenetic factors, catechol-O-methyltransferase, dopamine D2 receptors, serotonin reuptake transporter, fat mass and obesity-associated gene, LCT gene, toll-like receptors.

FOR CITATION: Gaus O.V., Livzan M.A. Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):237–248 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-1.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым часто встречаемым функциональным расстройством пищеварительного тракта с глобальной распространенностью от 7 до 21% [1]. В настоящее время СРК рассматривается как многофакторное заболевание, возникающее в результате комплексного взаимодействия множественной генетической изменчивости, условий окружающей среды и образа жизни [2]. Общеизвестно, что наследственность играет важную роль в патогенезе заболевания, при этом СРК принято относить к сложным генетическим заболеваниям, которые имеют тенденцию накапливаться в семьях, но не таким предсказуемым образом, как классические менделевские расстройства [3]. Наследственный компонент удается установить у 33% пациентов [4]. Большинство ранних исследований, оценивающих семейную кластеризацию заболевания, были основаны преимущественно на сообщениях самих пациентов о том, что у другого члена семьи имеется СРК, а, как было показано, такая оценка достаточно субъективна и ее точность невысока [5]. В последующем для подтверждения роли генетики в развитии СРК был проведен ряд исследований типа «случай — контроль», в которых анализировались данные историй болезни непосредственно пациентов, лиц контрольной группы и их ближайших родственников. В частности, в исследовании Y.A. Saito et al. [6] с большим количеством участников (477 пациентов с СРК и 1492 родственника, 297 лиц группы контроля и 936 родственников) продемонстрировано, что 50% пациентов с СРК имеют по крайней мере еще одного больного родственника, и это оказалось в 2,75 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,01–3,76) раза чаще, чем среди лиц группы контроля ($p<0,05$). При этом степень семейной агрегации не зависела от пола, возраста, однако эпизоды острой кишечной инфекции, жестокое обращение, депрессия или тревога были более распространены среди пациентов с СРК и их больных родственников по сравнению с группой контроля и здоровыми родственниками. В заключение авторы делают вывод о том, что у члена семьи пациента с СРК шансы также иметь заболевание в 2–3 раза выше, но при условии воздействия известных факторов риска.

Проведенное в Швеции общенациональное исследование, включающее более 50 000 случаев, аналогично показало повышенный риск развития СРК среди родственников пациентов первой, второй и третьей степени родства [7].

Концепцию СРК как комплексного заболевания с вовлечением факторов генетики и окружающей среды подтверждают и исследования с участием близнецов. На сегодняшний день было проведено не менее пяти таких исследований, по данным которых генетическая предрасположенность при СРК и других функциональных расстройствах кишеч-

ника колеблется в пределах 22–57% [8–12]. Во всех случаях, кроме одного, уровень конкордантности для монозиготных близнецов (генетически идентичных) был выше, чем уровень конкордантности для дизиготных близнецов, что подчеркивает важную роль генетики в патогенезе заболевания. Тем не менее I. Mohammed et al. [11] обнаружили одинаковые показатели конкордантности для монозиготных и дизиготных близнецов, предположив, что не генетическая предрасположенность, а воздействие внешних факторов в конечном итоге определяет риск развития заболевания. К сожалению, отсутствуют исследования близнецов, воспитанных отдельно друг от друга, которые позволили бы оценить влияние различных условий окружающей среды на генетически идентичных лиц.

В настоящее время изучено более сотни вариантов нуклеотидной последовательности более чем в 60 генах-кандидатах, предположительно ассоциированных с развитием СРК, включая гены, участвующие в активации иммунных клеток и инициации воспаления в слизистой оболочке толстой кишки, процессах центральной и периферической нейротрансмиссии, ноцицепции, синтезе желчных кислот, кишечной секреции и экспрессии белков плотных контактов [13].

Предполагается, что взаимодействие факторов генетики с факторами окружающей среды, такими как диета, перенесенная острая кишечная инфекция, стресс и психологическая травма, определяют формирование общего фенотипа СРК. При этом различные комбинации генетических вариантов и факторов окружающей среды, вероятно, могут объяснить клиническую гетерогенность заболевания. Очевидно, что существуют гены, ответственные за формирование диареи, и они отличаются от тех, которые определяют развитие запора или абдоминальной боли, необходимой для постановки диагноза СРК и исключающей другие функциональные расстройства кишечника, такие как функциональный запор и функциональная диарея. С учетом того, что СРК является многофакторным, полигенным заболеванием, изучение взаимодействия генов и факторов окружающей среды представляется крайне важным для последующей разработки эффективных методов лечения и профилактики заболевания.

Цель исследования: оценить влияние взаимодействия факторов генетики и эпигенетики на формирование и персистенцию симптомов СРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено открытое исследование методом поперечного среза с включением 263 пациентов (189 женщин, 74 мужчины, средний возраст 29 [25; 35] лет) с диагнозом СРК, установленным

в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [14]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 01.12.2021). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения являлись любые органические заболевания пищеварительного тракта, других органов и систем, которые могут протекать с симптомами, характерными для СРК, а также тяжелое течение сопутствующих заболеваний, беременность или период лактации, психиатрические заболевания, отказ от участия.

Пациенты с СРК составили основную исследовательскую группу. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с участниками основной группы.

В зависимости от характера нарушения кишечной моторики все пациенты с СРК были разделены на подгруппы: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) — 84 (31,9%) пациента, СРК с преобладанием запора (СРК-З) — 92 (34,8%), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См) — 71 (26,9%), неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н) — 16 (6,4%). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н и отсутствием специфических характеристик группы данные пациенты были объединены в одну группу с пациентами с СРК-См.

Степень тяжести СРК определялась по опроснику IBS-SSS путем оценки частоты и интенсивности абдоминальной боли и вздутия живота, удовлетворенности работой кишечника, а также влияния симптомов СРК на повседневную активность пациента [15]. При итоговой сумме баллов от 75 до 175 течение СРК расценивалось как легкое, от 175 до 300 — как среднетяжелое, более 300 — как тяжелое. Среди включенных в исследование легкое течение заболевания отмечалось у 110 (41,9%) пациентов, среднетяжелое — у 99 (37,6%), тяжелое — у 54 (20,5%).

Структура рациона среди включенных в исследование изучалась по опроснику WHO CINDI program questionnaire, пищевые предпочтения и доступность различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России [16].

Для анализа распространенности и выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), состоящая из двух подшкал — HADS-A и HADS-D для тревоги и депрессии соответственно, с суммой баллов по каждой от 0 до 21 [17]. При итоговой сумме баллов ≥ 11 по любой из подшкал диагностировалась клинически значимая тревога или депрессия. Проводилась также оценка индекса висцеральной чувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index), который отражает уровень специфической гастроинтестинальной тревоги с учетом когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций в ответ на такие симптомы, как абдоминальная боль, нарушения стула, метеоризм и вздутие живота [18]. Итоговая сумма баллов по опроснику VSI колеблется от 0 до 75, большая сумма указывает на более выраженную тревогу, связанную с гастроинтестинальными симптомами. Качество жизни оценивалось по данным опросника IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) в баллах от 0 до 100, при этом меньшее число соответствовало более низкому качеству жизни [19].

Дополнительно всем лицам основной группы и группы контроля на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (заведующий — к.м.н., доцент Д.Г. Новиков) проводилось лабораторное исследование по определению следующих вариантов нуклеотидной последовательности: rs4680 (катехол-О-метилтрансферазы Val158Met) гена *COMT* («Литех», Россия), играющего ключевую роль в деградации катехоламинов, 5-HTTLPR гена *SLC6A4* («Синтол», Россия), кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), rs4988235 (C-13910 T) гена *LCT* («Литех», Россия), ответственного за риск лактазной недостаточности, rs6277 (C-957 T) гена *DRD2* («Литех», Россия), регулирующего экспрессию рецептора дофамина 2-го типа, — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, а также rs9939609 гена *FTO* («Литех», Россия), ассоциированного с жировой массой и ожирением, и rs5743836 (C-1237T>C) гена *TLR9* («Литех», Россия), опосредующего иммунный ответ на бактериальные антигены, — методом ПЦР с детекцией продуктов в электрофоретическом геле.

Кроме того, всем включенным в исследование проводилась оценка уровня кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови, дофамина в плазме крови и зонулина в кале методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cortisol Saliva ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), Serotonin ELISA (IBL, Германия), Dopamine ELISA (IBL, Германия) и IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия) соответственно.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica v.6.1 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для всех количественных признаков описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (P25 и P75 соответственно). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (U), трех и более групп — критерий Краскела — Уоллиса (H). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов по частоте встречаемости генотипов изучаемых генов между пациентами с СРК и лицами группы контроля статистически значимые различия получены для гена *COMT* и гена *DRD2* (табл. 1). Так, среди пациентов с СРК статистически значимо чаще встречались гомозиготы по аллелям val (41,8%) и met (31,9%), тогда как среди здоровых лиц — гетерозиготы val/met (50,0%). Полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными о том, что генотипы val/val и met/met являются генотипами высокого риска в отношении СРК, тогда как генотип val/met ассоциирован с низким риском развития СРК [20].

Известно, что ген *COMT*, кодирующий синтез фермента катехол-О-метилтрансферазы, играет ключевую роль в деградации катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина) в пресинаптической щели. Распространенным вариантом нуклеотидной последовательности гена *COMT*, расположенного на хромосоме 22q11.2, является val158met (rs4680), который вызывает замену валина (val)

Таблица 1. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СРК и лиц группы контроля, n (%)

Table 1. Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS and control group, n (%)

Генотип Genotype	СРК (n=263) IBS (n=263)	Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)	Статистическая значимость раз- личий / Statistical significance of differences
<i>COMT</i>			
Met/Met	84 (31,9)	11 (27,5)	$\chi^2=10,16$, $p=0,006$
Val/Val	110 (41,8)	9 (22,5)	
Val/Met	69 (26,3)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>			
C/C	84 (31,9)	23 (57,5)	$\chi^2=9,94$, $p=0,007$
C/T	134 (51,0)	13 (32,5)	
T/T	45 (17,1)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>			
S/S	53 (20,2)	8 (20,0)	$\chi^2=1,47$, $p=0,478$
S/L	116 (44,1)	14 (35,0)	
L/L	94 (35,7)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>			
A/A	88 (33,5)	8 (20,0)	$\chi^2=3,29$, $p=0,193$
A/T	129 (49,0)	22 (55,0)	
T/T	46 (17,1)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>			
C/C	108 (41,1)	15 (37,5)	$\chi^2=0,21$, $p=0,900$
C/T	114 (43,3)	18 (45,0)	
T/T	41 (15,6)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>			
T/T	185 (70,3)	29 (72,5)	$\chi^2=0,754$, $p=0,686$
C/T	55 (20,9)	9 (22,5)	
C/C	23 (8,8)	2 (5,0)	

на метионин (met) и отвечает за изменение функции фермента. Генотип val/val приводит к повышению активности фермента COMT в 3–4 раза по сравнению с генотипом met/met, а генотип val/met проявляет промежуточную активность [21–23].

Поскольку биологические эффекты дофамина зависят также от плотности и активности специфических рецепторов, с которыми он связывается, среди генов-кандидатов, ассоциированных с развитием СРК, нами был изучен вариант нуклеотидной последовательности rs6277 (с.957C>T) гена *DRD2*, кодирующего экспрессию рецепторов D_2 на нейронах. В проведенном нами исследовании получены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов указанного гена между пациентами с СРК и здоровыми лицами ($\chi^2=9,94$, $p=0,007$). В частности, в группе пациентов с СРК чаще встречались носители гетерозиготного генотипа C/T (51,0%), а в группе контроля — гомозиготного генотипа C/C (57,5%). Вместе с тем показано, что лица с гомозиготным генотипом C/C, ассоциированным с более высокой плотностью D_2 -рецепторов, характеризуются более эффективным связыванием дофамина [24, 25], в то время как наличие аллели T связано со снижением трансляции матричной РНК и снижением синтеза белка до 50% во всех участках полосатого тела (комплекс подкорковых базальных ганглиев, входящих в экстрапирамидную систему головного мозга) [26, 27].

В нашем исследовании носители аллели T встречались среди 68,1 (179 из 263) % пациентов с СРК по сравнению с 42,5 (17 из 40) % лиц в группе контроля.

При анализе распространенности различных генотипов изучаемых генов среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания обнаружены статистически значимые различия для генов *COMT*, *DRD2* и *SLC6A4* (табл. 2).

В проведенном нами исследовании среди пациентов с СРК-Д и СРК-См преобладал генотип val/val гена *COMT*, а среди пациентов с СРК-З — генотип met/met. Имеющиеся в литературе сведения демонстрируют аналогичные результаты. К примеру, в исследовании P. Karling et al. [20] среди пациентов с СРК у носителей генотипа val/val наблюдалось значительное увеличение частоты стула (2,6 раза против 1,8 раза в день; $\chi^2=5,3$, $p=0,03$) по сравнению с носителями генотипов val/met и met/met. Интересными представляются данные о том, что генотип val/val гена *COMT* не только статистически значимо связан с развитием СРК-Д, но и предрасполагает к рефрактерному течению заболевания у женщин, тогда как генотип met/met, напротив, повышает вероятность развития рефрактерного СРК-З [28].

Кроме того, в проведенном нами исследовании достоверные различия между пациентами с СРК в зависимости от подтипа заболевания были выявлены по распространенности генотипов гена *DRD2* ($\chi^2=13,05$, $p=0,042$). Генотип T/T со сниженной плотностью рецепторов в головном мозге встречался у 19 (20,7%) пациентов с СРК-З, у 16 (18,3%) — с СРК-См, у 10 (11,9%) — с СРК-Д, тогда как генотип C/C с высокой плотностью рецепторов выявили у 31 (36,9%) пациента с СРК-Д, у 26 (29,9%) — с СРК-См, у 27 (29,3%) — с СРК-З. Таким образом, носители аллели T чаще (70,7% случаев) встречались среди пациентов с преобладанием запоров. Недавние исследования показали, что нисходящие пути торможения боли, опосредованные действием дофамина, контролируют не только ноцицепцию, но и рефлекс дефекации. В частности, в эксперименте интратекальное введение дофамина на уровне L6–S1, где расположен пояснично-крестцовый центр дефекации, вызывало пропульсивные сокращения толстой кишки через D_2 -подобные дофаминовые рецепторы [29].

При анализе частот распространенности генотипов гена *SLC6A4*, кодирующего синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT), нами установлено, что среди пациентов с СРК-Д наиболее часто встречаются носители генотипов S/S и S/L, а среди пациентов с СРК-З — генотипа L/L. Полиморфизм в промоторной области гена, кодирующего SERT, представлен длинной (L) и короткой (S) аллелями, где присутствие длинной аллели обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина, а наличие короткой аллели связано со снижением обратного захвата серотонина [30, 31]. В ряде работ также обнаружена ассоциация между генотипом S/S варианта нуклеотидной последовательности гена *SERT* и СРК-Д, которую объясняли пониженной скоростью поглощения серотонина, а следовательно, более продолжительной персистенцией серотонина, усилением нейронной стимуляции и двигательной функции кишечника [32–34]. Вместе с тем необходимо отметить некоторую разнородность данных, полученных в различных этнических группах. Так, в метаанализе 25 клинических исследований, проведенных в Восточной Азии, отмечен наибольший риск развития СРК-З у лиц с генотипом L/L и отсутствие корреляции варианта нуклеотидной после-

Таблица 2. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания и лиц группы контроля, n (%)**Table 2.** Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS, depending on the disease subtype and control group, n (%)

Генотип Genotype	СРК-Д (n=84) IBS-D (n=84)	СРК-3 (n=92) IBS-C (n=92)	СРК-См (n=87) IBS-M (n=87)	Контроль (n=40) Control (n=40)	Статистическая значимость различий Statistical significance of differences
<i>COMT</i>					
Met/Met	13 (15,5)	53 (57,6)	18 (20,7)	11 (27,5)	$\chi^2=55,75$, $p<0,001$
Val/Val	44 (52,4)	21 (22,8)	45 (51,7)	9 (22,5)	
Val/Met	27 (32,1)	18 (19,6)	24 (27,6)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>					
C/C	31 (36,9)	27 (29,3)	26 (29,9)	23 (57,5)	$\chi^2=13,05$, $p=0,042$
C/T	43 (51,2)	46 (50,0)	45 (51,7)	13 (32,5)	
T/T	10 (11,9)	19 (20,7)	16 (18,3)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>					
S/S	22 (26,1)	15 (16,3)	16 (18,4)	8 (20,0)	$\chi^2=28,77$, $p<0,001$
S/L	46 (54,8)	26 (28,3)	44 (50,6)	14 (35,0)	
L/L	16 (19,1)	51 (55,4)	27 (31,0)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>					
A/A	27 (32,1)	31 (33,7)	30 (34,5)	8 (20,0)	$\chi^2=3,90$, $p=0,690$
A/T	41 (48,8)	44 (47,8)	44 (50,6)	22 (55,0)	
T/T	16 (19,1)	17 (18,5)	13 (14,9)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>					
C/C	43 (51,2)	29 (31,5)	36 (41,4)	15 (37,5)	$\chi^2=10,82$, $p=0,094$
C/T	34 (40,5)	47 (51,1)	33 (37,9)	18 (45,0)	
T/T	7 (8,3)	16 (17,4)	18 (20,7)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>					
T/T	52 (61,9)	68 (73,9)	62 (71,3)	29 (72,5)	$\chi^2=8,33$, $p=0,215$
C/T	19 (22,6)	20 (21,8)	18 (20,7)	9 (22,5)	
C/C	13 (15,5)	4 (4,3)	7 (8,0)	2 (5,0)	

довательности *SLC6A4* с другими подтипами СРК [35]. Напротив, в исследованиях, проведенных в Юго-Восточном Иране и Северной Индии, фенотип СРК-3 значительно чаще встречался у пациентов с генотипами S/S и L/S гена *SLC6A4* по сравнению с СРК-Д и СРК-См [36, 37].

Закономерно, что среди пациентов с СРК, включенных в наше исследование, носители разных генотипов гена *SLC6A4* имели статистически значимо большую частоту стула за последнюю неделю ($H=45,63$, $p<0,001$). Так, среди носителей генотипа S/S средняя частота стула 12 [4; 18] раз в неделю, S/L — 9 [4; 17] раз в неделю, L/L — 3 [2; 5] раза в неделю. При попарном сравнении различия сохранялись между носителями генотипов S/S и L/L ($U=70,09$, $p<0,001$), а также S/L и L/L ($U=63,67$, $p<0,001$), при этом показатели частоты стула за последнюю неделю у лиц с генотипами S/S и S/L были сопоставимы ($U=6,43$, $p=0,092$). Данный факт подтверждает предположение о том, что именно мутантная аллель S связана со склонностью к диарее.

При анализе распространенности различных генотипов изучаемых генов среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания достоверные различия получены для генов *COMT* и *DRD2* (табл. 3). Так, среди пациентов с тяжелым течением заболевания число лиц с промежуточной активностью фермента (генотип val/met) было наименьшим, тогда как подавляющее большинство имели генотип val/val с высокой активностью фермента. Примечательно, что наличие генотипа met/met гена *COMT* было ассоциировано с наличием запоров ($\chi^2=16,09$,

$p<0,001$), выраженной абдоминальной боли ($\chi^2=11,04$, $p=0,004$), генотипа val/val — с диареей ($\chi^2=53,39$, $p<0,001$).

Установлено, что варианты нуклеотидной последовательности в гене *COMT* могут влиять на уровни катехоламинов и энкефалинов, которые связаны с регуляцией систем модуляции висцеральной боли [38]. Низкая активность фермента *COMT* (генотип met/met) приводит к более высокому уровню дофамина в синапсе и хронической активации дофаминергических нейронов, а следовательно, к более низкому содержанию энкефалина в нейронах и снижению уровня активности эндогенной системы торможения боли. Экспериментально показано, что инфузия гипертонического солевого раствора в жевательную мышцу у лиц с генотипом met/met приводит к снижению активности регионарных μ -опиоидных рецепторов и более высокой сенсорной оценке боли в ответ на раздражитель по сравнению с лицами, имеющими генотип val/val [21]. В ряде исследований низкая активность *COMT* была связана с такими хроническими болевыми состояниями, как лицевая боль [39], фибромиалгия [40], немигренозная головная боль [41]. Кроме того, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии у носителей аллели met отмечается повышенная активация миндалины и гиппокампа после воздействия неприятных эмоциональных визуальных стимулов [42, 43]. Предполагается, что *COMT*-опосредованное изменение содержания дофамина в лимбических областях приводит к усилению возбуждения и преувеличенным аффективным реакциям на стрессоры окружающей среды [44].

Таблица 3. Распространенность генотипов генов *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и лиц группы контроля, n (%)**Table 3.** Prevalence of genotypes of *COMT*, *SLC6A4*, *FTO*, *LCT*, *TLR9*, *DRD2* genes among patients with IBS, depending on the disease severity and control group, n (%)

Генотип Genotype	Легкое течение (n=110) Mild course (n=110)	Среднетяжелое течение (n=12) Moderate course (n=99)	Тяжелое течение (n=54) Severe course (n=54)	Контроль (n=40) Control (n=40)	Статистическая значи- мость различий / Statistical significance of differences
<i>COMT</i>					
Met/Met	32 (29,0)	35 (35,4)	17 (31,5)	11 (27,5)	$\chi^2=32,66$, $p<0,001$
Val/Val	39 (35,5)	36 (36,4)	35 (64,8)	9 (22,5)	
Val/Met	39 (35,5)	28 (28,2)	2 (3,7)	20 (50,0)	
<i>DRD2</i>					
C/C	51 (46,3)	25 (25,3)	8 (14,8)	23 (57,5)	$\chi^2=30,37$, $p<0,001$
C/T	47 (42,8)	55 (55,6)	32 (59,3)	13 (32,5)	
T/T	12 (10,9)	19 (19,1)	14 (25,9)	4 (10,0)	
<i>SLC6A4</i>					
S/S	16 (14,5)	24 (24,2)	13 (24,1)	8 (20,0)	$\chi^2=8,21$, $p=0,223$
S/L	58 (52,7)	37 (37,4)	21 (38,9)	14 (35,0)	
L/L	36 (32,8)	38 (38,4)	20 (37,0)	18 (45,0)	
<i>FTO</i>					
A/A	39 (35,5)	31 (31,3)	18 (33,3)	8 (20,0)	$\chi^2=9,19$, $p=0,163$
A/T	51 (46,4)	46 (46,5)	32 (59,3)	22 (55,0)	
T/T	20 (18,1)	22 (22,2)	4 (7,4)	10 (25,0)	
<i>LCT</i>					
C/C	40 (36,4)	43 (43,4)	25 (46,3)	15 (37,5)	$\chi^2=2,99$, $p=0,809$
C/T	54 (49,1)	39 (39,4)	21 (38,9)	18 (45,0)	
T/T	16 (14,5)	17 (17,2)	8 (14,8)	7 (17,5)	
<i>TLR9</i>					
T/T	76 (69,1)	68 (68,7)	38 (70,4)	29 (72,5)	$\chi^2=1,75$, $p=0,941$
C/T	22 (20,0)	23 (23,2)	12 (22,2)	9 (22,5)	
C/C	12 (10,9)	8 (8,1)	4 (7,4)	2 (5,0)	

В проведенном нами исследовании в группе пациентов с СРК обнаружены значимые различия по содержанию дофамина в зависимости от выявленного генотипа гена *COMT* ($N=21,07$, $p<0,001$). При этом самое низкое содержание дофамина в плазме было отмечено у носителей гомозигот *met/met* — 23,74 [17,92; 32,56] нг/мл по сравнению с носителями *val/val* и *val/met* — 36,55 [25,76; 48,72] и 29,76 [21,04; 42,39] нг/мл соответственно. Полученные данные подчеркивают сложность дофаминергической передачи в центральной нервной системе и на периферии у пациентов исследуемой когорты. Хорошо известно, что для метаболизма дофамина принципиально важны два момента: пресинаптический синтез и постсинаптическая инактивация, последняя осуществляется либо путем обратного захвата в пресинаптические везикулы, либо посредством метилирования ферментом *COMT* [45]. Метилирование ферментом *COMT* по сути является единственным методом деградации дофамина в префронтальной коре — области мозга, отвечающей за формирование поведенческих реакций и входящей в так называемую мозговую модель «матрицы боли», которая, как было показано, активируется в ответ на колоректальную стимуляцию у больных с СРК [46]. Под влиянием физиологического или психологического стресса концентрация дофамина в синапсах увеличивается, что усиливает активность мозга, и если уровень дофамина оказывается избыточным (при низкой активности *COMT*), то развивается функциональный сбой в работе нейронов, что ведет к формированию боли и связанных с ней психологических расстройств.

Кроме того, в проведенном нами исследовании среди пациентов с тяжелым течением СРК значимо чаще встречались носители гомозиготного по аллели Т генотипа гена *DRD2* — 25,9%, по сравнению с 19,1 и 10,9% при среднетяжелом и легком течении соответственно ($\chi^2=30,37$, $p<0,001$). Закономерно, что у гомозиготных носителей генотипа Т/Т отмечались более выраженные симптомы заболевания, в частности абдоминальная боль ($\chi^2=42,84$, $p<0,001$). Скорее всего, это связано с тем, что сниженная плотность *DRD2* в головном мозге опосредует нарушение проведения сигналов нисходящей системы торможения боли и процессов эмоциональной обработки боли [47].

Генотип *S/S* гена *SLC6A4* оказался связан с абдоминальной болью ($\chi^2=9,15$, $p=0,029$) и диареей ($\chi^2=39,98$, $p<0,001$), генотип *L/L* — с запорами ($\chi^2=12,4$, $p=0,002$). Вместе с тем среди лиц с генотипом *S/S* отмечался более высокий уровень серотонина в сыворотке крови по сравнению с другими генотипами ($N=68,74$, $p=0,000$). У лиц с генотипом *S/S* среднее содержание серотонина составило 230,32 [209,7; 322,11] нг/мл, у лиц с генотипом *S/L* — 198,4 [146,85; 241,53] нг/мл, у лиц с генотипом *L/L* — 157,8 [115,56; 200,16] нг/мл. Ассоциация генотипа *S/S* с повышенным содержанием серотонина в сыворотке крови, выраженной абдоминальной болью и тревогой, установлена и в ряде других работ [34, 48]. S. Fukudo et al. [49] обнаружили у носителей гомозиготного генотипа по короткой аллели *S* повышенную висцеральную чувствительность в ответ на колоректальное растяжение. Имеются и другие данные, когда пациенты с СРК, имеющие генотип *S/L* гена

SLC6A4, сообщали о значительно более высоких уровнях абдоминальной боли, чем пациенты с СРК — гомозиготные по аллелям S или L [50, 51], однако механизм этой связи остается неясным. Вместе с тем, как отмечалось ранее, аллель S гена *SLC6A4*, снижая транскрипционную активность SERT, препятствует обратному захвату серотонина из синапса, в результате чего избыток нейромедиатора способствует повышенной стимуляции ноцицептивных рецепторов и усилению болевых ощущений [52].

Хорошо известно, что для реализации генетической предрасположенности требуется действие факторов эпигенетики, с этой целью мы провели анализ ассоциативных взаимосвязей между генотипами изучаемых генов и характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также наличием острой кишечной инфекции в анамнезе.

Наличие генотипа met/met гена *COMT* было ассоциировано с признаками депрессии по подшкале HADS-D ($\chi^2=13,12$, $p=0,001$) и показателем индекса висцеральной гиперчувствительности по опроснику VSI ($\chi^2=16,49$, $p=0,018$), наличие генотипа val/val — с более высокими баллами тревоги по подшкале HADS-A ($\chi^2=20,01$, $p<0,001$), в том числе специфической гастроинтестинальной тревоги ($\chi^2=24,82$, $p<0,001$). В проведенных ранее исследованиях генотип val/val был связан с тревожностью у европеоидных женщин [20, 53] и снижением способности испытывать радость в ответ на вознаграждение [54]. Поскольку тревога и отрицательные эмоции усиливают передачу ноцицептивных сигналов из пищеварительного тракта [55, 56], можно сделать предположение о том, что генотип val/val приводит к аномальному восприятию физиологических событий в кишечнике и формированию специфической тревоги по поводу наличия гастроинтестинальных симптомов.

Было высказано предположение, что ген *COMT* влияет на риск аффективных расстройств в зависимости от вида стрессора окружающей среды и степени его воздействия [44], поскольку обе аллели, met и val, были связаны с депрессией [57–59], в других работах [60, 61] такая связь отсутствовала. Установлено, что ген *COMT* тесно связан с активацией оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и повышенным высвобождением гормона стресса кортизола в ответ на физические и психологические стрессоры, а следовательно, определяет уязвимость к стрессу, а также влияет на риск развития тревоги [62, 63]. В проведенном нами исследовании статистически значимые различия получены среди пациентов с СРК с различными генотипами гена *COMT* по уровню кортизола в утренней ($N=6,085$, $p=0,048$) и вечерней ($N=18,42$, $p<0,001$) порциях слюны. Так, средний уровень утреннего (базального) кортизола в слюне у пациентов с генотипом met/met составил 32,22 [25,5; 49,05] нг/мл, с генотипом val/val — 50,28 [26,15; 79,62] нг/мл, с генотипом val/met — 39,2 [26,10; 67,6] нг/мл. Средний уровень вечернего кортизола в слюне у пациентов с генотипом met/met составил 16,45 [11,43; 21,34] нг/мл, с генотипом val/val — 20,99 [16,09; 28,18] нг/мл, с генотипом val/met — 17,88 [13,9; 22,01] нг/мл.

При анализе пищевых привычек включенных в наше исследование пациентов с СРК оказалось, что для носителей генотипа met/met гена *COMT* характерны эпизоды частого переедания ($\chi^2=33,26$, $p=0,001$). В подтверждение этому целесообразно привести результаты исследования S.D. Donofry et al. [64] с участием более 1000 человек, где изучалась ассоциация варианта нуклеотидной последо-

вательности rs4680 гена *COMT* с вероятностью симптомов компульсивного переедания и были получены данные о том, что лица с аллелью met подвергаются более высокому риску расстройств по сравнению с носителями гомозиготного генотипа val/val.

Генотип S/S гена *SLC6A4* оказался связан с тревогой ($\chi^2=7,87$, $p=0,026$). На биологическом уровне изменение функционального полиморфизма в промоторной области гена *SLC6A4* рассматривается в качестве предполагаемого модулятора реакции на стресс. В своей работе A. Caspi et al. [65] отметили, что S-аллель *SLC6A4* связана с нарушением процессов адаптации и патологической реакцией на стресс, тогда как гомозиготы L/L являются более устойчивыми к стрессовым жизненным событиям, однако позже сообщалось о противоположных результатах [66, 67].

Генотип T/T гена *DRD2* чаще встречался среди пациентов с СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение ($\chi^2=8,34$, $p=0,026$). Так, из 63 пациентов с СРК, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м², 15 (23,8%) были гомозиготы T/T по сравнению с 12,5% (25 из 200), имеющими ИМТ ≤ 25 кг/м². Интересно, что в группе пациентов с СРК, имеющих генотип T/T, чаще отмечались эпизоды переедания ($\chi^2=29,05$, $p<0,001$), тяга к сладкому ($\chi^2=16,82$, $p=0,002$) и признаки депрессии ($\chi^2=39,63$, $p<0,001$).

Показано, что плотность *DRD2* в головном мозге может влиять на риск развития депрессии и определять пищевое поведение [68, 69]. В частности, у подростков, на которых оказывалось психологическое влияние (контроль) со стороны их родителей, потребность в еде повышалась, если они были носителями как минимум одной аллели T [70]. Другие исследования показывают, что люди, страдающие ожирением, также проявляют больший интерес к еде и сильнее стремятся ее добыть, если в их генотипе присутствует аллель T [71]. Объясняется это тем, что снижение плотности рецепторов дофамина связано с медленной активацией центра вознаграждения в мозге и приводит к необходимости поиска человеком событий, способных вызвать повышение уровня дофамина для хорошего самочувствия [72]. В настоящее время в целом ряде исследований подтверждена ассоциация аллели T с повышенным риском аддиктивного поведения на примере курения, игромании и алкоголизма [73–75].

В проведенном нами исследовании между пациентами с СРК и здоровыми лицами не было получено статистически значимых различий по распространенности генотипов гена *FTO*, ассоциированного с жировой массой и ожирением, что, возможно, связано с неравномерностью выборки, однако установлено, что лица с генотипом A/A гена *FTO* имеют более высокий ИМТ ($\chi^2=41,33$, $p<0,001$). Так, среди пациентов с СРК, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n=63$), 37 (58,7%) имели генотип A/A, тогда как среди имеющих нормальный показатель ИМТ ($n=200$) — всего лишь 51 (25,5%).

Ранее обнаружено, что вариант нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO* связан с наличием ожирения в популяциях европейского происхождения [76, 77]. Окружность талии у лиц с генотипом A/A примерно на 7,1 см больше, чем у лиц с генотипом T/T ($p=0,005$). Однако самая сильная ассоциация минорной аллели A была обнаружена с ИМТ (отношение шансов 1,55, 95% ДИ 1,129–2,128, $p=0,007$), даже после поправки на возраст, пол и статус курения [78].

Кроме того, для пациентов с СРК, включенных в наше исследование и имеющих генотип A/A гена *FTO*, харак-

терны эпизоды частого переедания ($\chi^2=31,49$, $p<0,001$), избыточное потребление добавленного сахара ($\chi^2=9,25$, $p=0,010$), тяга к сладкой пище ($\chi^2=26,19$, $p<0,001$), мучным и кондитерским изделиям ($\chi^2=7,85$, $p=0,019$), что подтверждает имеющиеся сведения о том, что наличие аллели риска А гена *FTO* связано с увеличением потребления пищи с высокой энергетической ценностью [79] и снижением чувства сытости [80].

Необходимо отметить, что имеются работы по изучению эффектов варианта нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO* на организм человека при различных условиях окружающей среды, которые подтверждают постулат о важности внешних факторов в реализации генетического риска. Так, в работе Q. Qi et al. [81] показано, что генотип А/А гена *FTO* был связан с более высоким ИМТ, но этот эффект также модулировался потреблением сладких напитков. Риск дополнительного увеличения ИМТ для тех, кто употреблял >1 порции в день, составил 1,78, по сравнению с 1,0 для тех, кто употреблял <1 порции в месяц, т. е. относительный риск был больше на 78% при избыточном потреблении сладких напитков. Интересными с практической точки зрения представляются также данные о том, что у людей с генотипом А/А снижены риски развития ожирения, если они физически активны [82].

В литературе имеются сведения о том, что ген *FTO* играет роль в развитии депрессии, а также контролирует дофаминергическую передачу в головном мозге, которая является ключевым механизмом не только для контроля чувства вознаграждения и пищевого поведения, но и для регуляции моторики пищеварительного тракта [83–86]. В нашем исследовании ассоциаций генотипов гена *FTO* с уровнем депрессии, уровнем дофамина или типом нарушения кишечной моторики обнаружено не было.

Поскольку одним из факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, принято считать пищевую intolerантность [87] и многие пациенты связывают появление своих симптомов с употреблением молока или молочных продуктов, в числе других генов нами изучен вариант нуклеотидной последовательности с.-13910С>Т гена *LCT*, который кодирует синтез фермента лактазы в тонкой кишке. Данный фермент участвует в расщеплении дисахарида лактозы или молочного сахара до глюкозы и галактозы. Аллель С гена *LCT* связана со снижением синтеза лактазы, а мутантная аллель Т — с сохранением способности расщеплять лактозу во взрослом возрасте. Таким образом, гомозиготные носители аллели С не способны к усвоению лактозы, в то время как гомозиготные носители варианта Т хорошо переносят молочные продукты [88].

В проведенном нами исследовании частота выявления генотипа С/С гена *LCT* среди лиц с СРК, независимо от подтипа заболевания и степени тяжести, оказалась сопоставимой с таковой среди здоровых лиц. Это согласуется с результатами эпидемиологических исследований, где установлено, что распространенность дефицита лактазы у пациентов с СРК не отличается от таковой в общей популяции [89] и что непереносимость лактозы, о которой сообщают сами больные, зачастую не подтверждается результатами объективных методов исследований [90]. Вместе с тем в ряде клинических исследований отмечено уменьшение выраженности симптомов СРК при назначении безлактозной диеты, однако все они не были слепыми и плацебо-контролируемыми, что затрудняет трактовку

полученных результатов [91]. Возможно, это объясняется выраженным эффектом плацебо, когда клинические проявления заболевания возникают при употреблении тех или иных продуктов, которые, по мнению самих пациентов, они не переносят [89].

Ген *TLR9* был выбран нами в качестве мишени для исследования как ген, регулирующий иммунный ответ при изменении состава кишечной микробиоты и потенциально участвующий в развитии воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки при СРК. Толл-подобные рецепторы (TLR) относятся к семейству рецепторов распознавания образов (PRR) и присутствуют на макрофагах собственной пластинки, дендритных клетках, клетках Панета и эпителиальных клетках кишечника [92]. К настоящему времени у людей выявлено 10 типов TLR, среди них TLR9 специфично связывает цитозин-фосфат-гуанин (СрG) ДНК бактерий и вирусов [93]. Активация TLR9 инициирует передачу сигнала и экспрессию генов, которые контролируют врожденный иммунный ответ и антиген-специфический приобретенный иммунитет [94]. Кроме того, TLR9 участвуют в поддержании функционального состояния эпителиального кишечного барьера [95, 96], способствуют пролиферации эпителиальных клеток, секреции иммуноглобулина А и экспрессии антимикробных пептидов [97]. Нарушение регуляции этих процессов или чрезмерная активация TLR9 может привести к хроническому воспалению и развитию различных заболеваний. Показано, что у носителей минорной аллели С варианта нуклеотидной последовательности rs5743836 (с.-1237Т>С) гена *TLR9* наблюдается увеличение базовой транскрипции TLR9, индуцированной воздействием провоспалительного интерлейкина-6, примерно в 2,4 раза по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,008$) [98]. Демонстрировано, что аллель С предрасполагает к развитию неходжкинской лимфомы [99], лимфомы Ходжкина [100], а также некоторых аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая бронхиальную астму [101] и болезнь Крона [102].

В проведенном нами исследовании различий по частоте встречаемости аллели С между пациентами с СРК и лицами группы контроля обнаружено не было ($\chi^2=0,754$, $p=0,686$). Частота генотипов TLR9 среди пациентов с СРК составила 20,9% для гетеромутантного генотипа (Т/С) и 8,8% — для гомомутантного генотипа (С/С), среди здоровых лиц — 22,5 и 5,0% соответственно.

С учетом имеющихся данных об ассоциации варианта нуклеотидной последовательности rs5743836 (с.-1237Т>С) гена *TLR9* с развитием постинфекционного СРК, продемонстрированных на большой когорте лиц — 2300 жителей г. Уокертона (провинция Онтарио в центральной части Канады), которые перенесли острый гастроэнтерит из-за загрязнения муниципального водоснабжения [103], мы провели дальнейший анализ среди включенных в наше исследование пациентов в зависимости от наличия эпизода острой кишечной инфекции (ОКИ), перенесенного до появления первых симптомов СРК. Оказалось, что у тех, кто связывал развитие своего заболевания с перенесенной ОКИ ($n=68$), частота выявления гомозиготного генотипа С/С, связанного с чрезмерной активацией *TLR9*, была значительно выше — 26,5% против 2,6% среди тех, у кого отсутствовали указания на ОКИ в анамнезе ($n=194$), и эти различия были статистически значимы ($\chi^2=8,45$, $p=0,038$).

Интересно, что среди пациентов с СРК, кто перенес ОКИ, генотип С/С гена *TLR9* ассоциировался с высоким уровнем кортизола в слюне как в утренней порции ($\chi^2=11,37$, $p=0,016$), так и в вечерней ($\chi^2=9,22$, $p=0,029$). Данный феномен подтверждает сформулированные ранее выводы о том, что активация TLRs может быть опосредована действием кортикотропин-рилизинг-фактора и гормона стресса кортизола через путь протеинкиназы А, который стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов [104], и что тревога является независимым фактором риска развития постинфекционного СРК [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то, что во многих исследованиях установлены наследственный компонент и ассоциация СРК с вариантами нуклеотидной последовательности отдельных генов-кандидатов, регулирующих основные патогенетические механизмы развития заболевания — висцеральную гиперчувствительность, моторику кишечника, процессы нейротрансмиссии, воспаления, функцию иммунной системы и проницаемость эпителиального барьера, в нашем исследовании статистически значимые различия между пациентами с СРК и здоровыми лицами получены для генов, регулирующих дофаминергическую нейротрансмиссию — *COMT* и *DRD2*. Вместе с тем детальный анализ внутри когорты пациентов с СРК показал достоверные различия и для других генов-кандидатов в зависимости от подтипа и степени тяжести заболевания. Кроме того, были установлены ассоциативные взаимодействия, обеспечивающие реализацию генетической предрасположенности под влиянием таких факторов окружающей среды, как характер питания, уровень тревоги и депрессии, наличие ОКИ в анамнезе. Полученные результаты подчеркивают многофакторность и комплексность СРК, а также важность изучения взаимодействия факторов генетики и эпигенетики в развитии и персистенции симптомов заболевания с целью разработки эффективных схем курации пациентов.

Литература / References

1. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. DOI: 10.1001/jama.2015.0954.
2. Waehrens R., Zöller B., Sundquist J. et al. Swedish national adoption study of risk of irritable bowel syndrome (IBS). *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000156. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000156.
3. Saito Y.A. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):45–67. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
4. Whorwell P.J., McCallum M., Creed F.H., Roberts C.T. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986;27(1):37–40. DOI: 10.1136/gut.27.1.37.
5. Saito Y.A., Zimmerman J.M., Harmsen W.S. et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(7):790–797. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.10777.x.
6. Saito Y.A., Petersen G.M., Larson J.J. et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):833–841. DOI: 10.1038/ajg.2010.116.
7. Waehrens R., Ohlsson H., Sundquist J. et al. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215–221. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305705.
8. Morris-Yates A., Talley N.J., Boyce P.M. et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(8):1311–1317. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.440_j.x.
9. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. DOI: 10.1053/gast.2001.27995.
10. Lembo A., Zaman M., Jones M., Talley N.J. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(11):1343–1350. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03326.x.
11. Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1340–1344. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41700.x.
12. Svedberg P., Johansson S., Wallander M.A. et al. Extra-intestinal manifestations associated with irritable bowel syndrome: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):975–983. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01254.x.
13. Henström M., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):7. DOI: 10.1186/s40348-016-0038-6.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
15. Francis C.Y., Morris J., Whorwell P.J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(2):395–402. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.
16. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области; 2004.
17. [Erofeev Ju.V., Boldyreva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Omsk: FGU CGSJeN Omsk region; 2004 (in Russ.)].
18. Zigmund 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.
19. Labus J.S., Bolus R., Chang L. et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):89–97. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
20. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
21. Karling P., Danielsson Å., Wikgren M. et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2011;6(3):e18035. DOI: 10.1371/journal.pone.0018035.
22. Zubieta J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R. et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240–1243. DOI: 10.1126/science.1078546.
23. Lachman H.M., Morrow B., Shprintzen R. et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;67(5):468–472. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<468::AID-AJMG5>3.0.CO;2-G.
24. Hagen K., Stovner L.J., Skorpen F. et al. The impact of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on survival in the general population — the HUNT study. *BMC Med Genet*. 2007;8:34. DOI: 10.1186/1471-2350-8-34.
25. Colzato L.S., van den Wildenberg W.P., van der Does A.J., Hommel B. Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*. 2010;170(3):782–788. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.050.

25. White M.J., Lawford B.R., Morris C.P., Young R.M. Interaction between DRD2 C957T polymorphism and an acute psychosocial stressor on reward-related behavioral impulsivity. *Behav Genet.* 2009;39(3):285–295. DOI: 10.1007/s10519-008-9255-7.
26. Hirvonen M., Laakso A., Nägren K. et al. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2005;10(9):889]. *Mol Psychiatry.* 2004;9(12):1060–1061. DOI: 10.1038/sj.mp.4001561.
27. Hänninen K., Katila H., Kampman O. et al. Association between the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2006;407(3):195–198. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.041.
28. Тихонова Т.А., Козлова И.В., Федотов Э.А. Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;162(2):68–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74.
- [Tikhonova T.A., Kozlova I.V., Fedotov E.A. Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):68–74 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-68-74.
29. Naitou K., Nakamori H., Shiina T. et al. Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defaecation centre causes propulsive colorectal contractions in rats. *J Physiol.* 2016;594(15):4339–4350. DOI: 10.1113/JP272073.
30. Lesch K.P., Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry.* 1998;44(3):179–192. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00121-8.
31. Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L. et al. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet.* 2002;114(2):230–234. DOI: 10.1002/ajmg.10187.
32. Yeo A., Boyd P., Lumsden S. et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut.* 2004;53(10):1452–1458. DOI: 10.1136/gut.2003.035451.
33. Park J.M., Choi M.G., Park J.A. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):995–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x.
34. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):31–38.
35. Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X. et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:23. DOI: 10.1186/1471-230X-14-23.
36. Mohammadi M., Tahmasebi Abdar H., Mollaei H.R. et al. Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Polymorphism and Mucosal Serotonin Levels in Southeastern Iranian Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9(1):26–32. DOI: 10.15171/mejdd.2016.48.
37. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K. et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(10):957–961. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c.
38. Berman S., Suyenobu B., Naliboff B.D. et al. Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome. *Neuroimage.* 2012;63(4):1854–1863. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.028.
39. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):135–143. DOI: 10.1093/hmg/ddi013.
40. Gürsoy S., Erdal E., Herken H. et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23(3):104–107. DOI: 10.1007/s00296-002-0260-5.
41. Hagen K., Pettersen E., Stovner L.J. et al. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain.* 2006;7(2):70–74. DOI: 10.1007/s10194-006-0281-7.
42. Smolka M.N., Bühler M., Schumann G. et al. Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):307–317. DOI: 10.1038/sj.mp.4001946.
43. Kienast T., Hariri A.R., Schlagenhaut F. et al. Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nat Neurosci.* 2008;11(12):1381–1382. DOI: 10.1038/nn.2222.
44. Drabant E.M., Hariri A.R., Meyer-Lindenberg A. et al. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(12):1396–1406. DOI: 10.1001/archpsyc.63.12.1396.
45. Sesack S.R., Hawrylak V.A., Matus C. et al. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci.* 1998;18(7):2697–2708. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-07-02697.1998.
46. Sharma A., Lelic D., Brock C. et al. New technologies to investigate the brain-gut axis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(2):182–191. DOI: 10.3748/wjg.15.182.
47. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P. et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359–2372. DOI: 10.1002/jcp.25518.
48. Choi Y.J., Hwang S.W., Kim N. et al. Association Between SLC6A4 Serotonin Transporter Gene Lanked Polymorphic Region and ADRA2A -1291C>G and Irritable Bowel Syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):388–399. DOI: 10.5056/jnm14020.
49. Fukudo S., Kanazawa M., Mizuno T. et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage.* 2009;47(3):946–951. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.083.
50. Zhao T., Zhang Y., Lee J. et al. The Associations of Single Nucleotide Polymorphisms with Risk and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *J Pers Med.* 2022;12(2):142. DOI: 10.3390/jpm12020142.
51. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P. et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(2):G219–G225. DOI: 10.1152/ajpgi.90202.2008.
52. Kunz M., Hennig J., Karmann A.J., Lautenbacher S. Relationship of 5-HTTLPR Polymorphism with Various Factors of Pain Processing: Subjective Experience, Motor Responsiveness and Catastrophizing. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153089. DOI: 10.1371/journal.pone.0153089.
53. Domschke K., Deckert J., O'donovan M.C., Glatt S.J. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(5):667–673. DOI: 10.1002/ajmg.b.30494.
54. Wichers M., Aguilera M., Kenis G. et al. The catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(13):3030–3036. DOI: 10.1038/sj.npp.1301520.
55. Keogh E., Ellery D., Hunt C., Hannent I. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain.* 2001;91(1–2):91–100. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00422-x.
56. Geeraerts B., Vandenberghe J., Van Oudenhove L. et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1437–1444. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.020.
57. Ohara K., Nagai M., Suzuki Y., Ohara K. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport.* 1998;9(7):1305–1308. DOI: 10.1097/00001756-199805110-00009.
58. Hetttema J.M., An S.S., Bukszar J. et al. Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry.* 2008;64(4):302–310. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.014.
59. Massat I., Souery D., Del-Favero J. et al. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry.* 2005;10(6):598–605. DOI: 10.1038/sj.mp.4001615.
60. Cusin C., Serretti A., Lattuada E. et al. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT2A, DRD2, and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *Am J Med Genet.* 2002;114(4):380–390. DOI: 10.1002/ajmg.10358.
61. Wray N.R., James M.R., Dumenil T. et al. Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(7):1314–1318. DOI: 10.1002/ajmg.b.30744.
62. Oswald L.M., McCaul M., Choi L. et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):102–105. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.07.003.

63. Jabbi M., Kema I.P., van der Pompe G. et al. Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatr Genet.* 2007;17(3):183–193. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32808374df.
64. Donofry S.D., Roeklein K.A., Wildes J.E. et al. COMT met allele differentially predicts risk versus severity of aberrant eating in a large community sample. *Psychiatry Res.* 2014;220(1–2):513–518. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.037.
65. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389. DOI: 10.1126/science.1083968.
66. Laucht M., Treutlein J., Blomeyer D. et al. Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: evidence from a high-risk community sample of young adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(6):737–747. DOI: 10.1017/S1461145708009875.
67. Chorbov V.M., Lobos E.A., Todorov A.A. et al. Relationship of 5-HTTLPR genotypes and depression risk in the presence of trauma in a female twin sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(6):830–833. DOI: 10.1002/ajmg.b.30534.
68. Levey D.F., Stein M.B., Wendt F.R. et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci.* 2021;24(7):954–963. DOI: 10.1038/s41593-021-00860-2.
69. Lek F.Y., Ong H.H., Say Y.H. Association of dopamine receptor D2 gene (DRD2) Taq1 polymorphisms with eating behaviors and obesity among Chinese and Indian Malaysian university students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):707–717. DOI: 10.6133/apjcn.092017.09.
70. van Strien T., Snoek H.M., van der Zwaluw C.S., Engels R.C. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. *Appetite.* 2010;54(2):255–261. DOI: 10.1016/j.appet.2009.11.006.
71. Amin M., Wu R., Postolache T.T., Gragnoli C. Linkage and association of novel DRD2 variants to the comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(22):8370–8375. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30372.
72. Klein T.A., Neumann J., Reuter M. et al. Genetically determined differences in learning from errors. *Science.* 2007;318(5856):1642–1645. DOI: 10.1126/science.1145044.
73. Li M.D., Ma J.Z., Beuten J. Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour. *Clin Genet.* 2004;66(5):382–392. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00302.x.
74. Kim J., Park A. A systematic review: Candidate gene and environment interaction on alcohol use and misuse among adolescents and young adults. *Am J Addict.* 2018;10.1111/ajad.12755. DOI: 10.1111/ajad.12755. Epub ahead of print.
75. Blum K., Baron D., Lott L. et al. In Search of Reward Deficiency Syndrome (RDS)-free Controls: The "Holy Grail" in Genetic Addiction Risk Testing. *Curr Psychopharmacol.* 2020;9(1):7–21. PMID: 32432025.
76. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39(6):724–726. DOI: 10.1038/ng2048.
77. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–894. DOI: 10.1126/science.1141634.
78. Mačeková S., Bernasovský I., Gabriková D. et al. Association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity in Roma/Gypsy population. *Am J Phys Anthropol.* 2012;147(1):30–34. DOI: 10.1002/ajpa.21604.
79. Cecil J.E., Tavendale R., Watt P. et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008;359(24):2558–2566. DOI: 10.1056/NEJMoa0803839.
80. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M. et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3640–3643. DOI: 10.1210/jc.2008-0472.
81. Qi Q., Chu A.Y., Kang J.H. et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ.* 2014;348:g1610. DOI: 10.1136/bmj.g1610.
82. Kilpeläinen T.O., Qi L., Brage S. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med.* 2011;8(11):e1001116. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001116.
83. Sibley D.R. New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:313–341. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.313.
84. Hope B.T., Nye H.E., Kelz M.B. et al. Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron.* 1994;13(5):1235–1244. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90061-2.
85. Di Chiara G., Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do [published correction appears in *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(2):233]. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):69–76. DOI: 10.1016/j.coph.2006.11.003.
86. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):7–14. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14.
- [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):7–14 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14.
87. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А., Ивашкин В.Т. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(4):29–35. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-29-35.
- [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A., Ivashkin V.T. Diet therapy for irritable bowel syndrome: controversial and unresolved issues. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(4):29–35 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-4-29-35.
88. Mattar R., Monteiro Mdo S., Villares C.A. et al. Single nucleotide polymorphism C/T(-13910), located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. *Clin Biochem.* 2008;41(7–8):628–630. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.01.006.
89. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018;10(11):1599. DOI: 10.3390/nu10111599.
90. O'Keeffe M., Jansen C., Martin L. et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1):10.1111/nmo.13154. DOI: 10.1111/nmo.13154.
91. Dionne J., Ford A.C., Yuan Y. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1290–1300. DOI: 10.1038/s41395-018-0195-4.
92. Taniguchi Y., Yoshioka N., Nakata K. et al. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine. *Anticancer Res.* 2009;29(11):4855–4860. PMID: 20032447.
93. McCusker R.H., Kelley K.W. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol.* 2013;216(Pt 1):84–98. DOI: 10.1242/jeb.073411.
94. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499–511. DOI: 10.1038/nri1391.
95. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002.
96. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1359–1374. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
97. Abreu M.T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):131–144. DOI: 10.1038/nri2707.
98. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M. et al. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation. *PLoS One.* 2011;6(11):e28256. DOI: 10.1371/journal.pone.0028256.
99. Carvalho A., Cunha C., Almeida A.J. et al. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Genes Immun.* 2012;13(2):197–201. DOI: 10.1038/gene.2011.59.

100. Mollaki V., Georgiadis T., Tassidou A. et al. Polymorphisms and haplotypes in TLR9 and MYD88 are associated with the development of Hodgkin's lymphoma: a candidate-gene association study. *J Hum Genet.* 2009;54(11):655–659. DOI: 10.1038/jhg.2009.90.
101. Lazarus R., Klimecki W.T., Raby B.A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics.* 2003;81(1):85–91. DOI: 10.1016/s0888-7543(02)00022-8.
102. Török H.P., Glas J., Tonenchi L. et al. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology.* 2004;127(1):365–366. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.051.
103. Villani A.C., Lemire M., Thabane M. et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1502–1513. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.049.
104. Jizhong S., Qiaomin W., Chao W., Yanqing L. Corticotropin-Releasing Factor and Toll-Like Receptor Gene Expression Is Associated with Low-Grade Inflammation in Irritable Bowel Syndrome Patients with Depression. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7394924. DOI: 10.1155/2016/7394924.
105. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44:400–406. DOI: 10.1136/gut.44.3.400.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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.

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.

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 16.02.2023.

Поступила после рецензирования 13.03.2023.

Принята в печать 03.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

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.

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

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 16.02.2023.

Revised 13.03.2023.

Accepted 03.04.2023.

КАКИЕ ЗАДАЧИ РЕШАЕТ ПРОКИНЕТИК У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ?

ОСНОВНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГЭРБ — КИСЛЫЙ РЕФЛЮКС!

КАК УСТРАНИТЬ РЕФЛЮКС ПРИ ГЭРБ?



Рефлюкс возникает за счет низкого тонуса кардиального сфинктера¹



ГЭРБ

Оригинальный итоприд помогает устранить причину рефлюкса, улучшая тонус кардиального сфинктера²



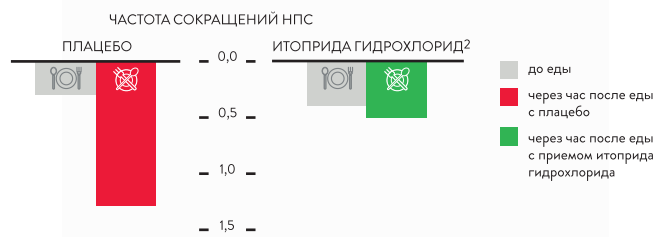
ЛЕЧЕНИЕ



ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ ПРИЧИНУ РЕФЛЮКСА, СОКРАЩАЯ ЧИСЛО РАССЛАБЛЕНИЙ НПС²

Количество расслаблений НПС в течении 1-го часа после еды увеличивается в 4,3 раза²

Сокращает количество расслаблений НПС после приема пищи, тем самым поддерживая тонус кардии²



Недостаточность кардии на эндоскопии



Оригинальный итоприд для устранения моторных нарушений^{1,2}



1 таблетка 3 раза в сутки до еды³



Курс приёма 2 месяца³

ИСТОЧНИКИ:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труманов А.С., Платин Т.Л., Стрельцова О.А., Зейратниц О.В., Дронцова О.Б., Кучеравый Ю.А., Перогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шелупин А.А., Андреев Д.Н., Румицкая Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>. 2. Scarpellini E, Voi R, Blandeau, Voetskaens V, Farre R, Gasbarrini A, Tack J. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun; 33(1): 99–105/ doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x. Epub 2010 Oct 18. PMID: 21083582. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гантрон®; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, ПС-002513. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, НПС – нижний пищеводный сфинктер.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабораториз»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2

Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени

М.В. Кручинина^{1,2}, М.В. Паруликова¹, А.В. Белковец^{1,2}, А.А. Громов¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение возможностей использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза печени.

Материал и методы: обследованы 84 мужчины (средний возраст $48,9 \pm 2,5$ года) с жировой болезнью печени, диагностированной при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Выраженность фиброза печени, которая не превышала 1-ю степень, устанавливали методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с подтверждением с помощью тест-системы FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция). По степени некровоспалительной активности в печени, оцениваемой с помощью той же тест-системы, пациентов распределили в 2 группы. В 1-ю группу ($n=44$) включили пациентов со стеатозом печени с минимальной гистологической активностью (A0–1); во 2-ю группу ($n=40$) вошли пациенты со стеатогепатитом с выраженной некровоспалительной активностью (A2–3). Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов определяли с помощью диэлектрофореза на 4 частотах неоднородного переменного электрического поля.

Результаты и обсуждение: наиболее значимыми электрическими и вязкоупругими показателями, позволяющими дифференцировать стеатогепатит от стеатоза печени, оказались сниженные значения амплитуды деформации на частоте 1 МГц ($p=0,0003$), дипольного момента ($p=0,009$), емкости ($p=0,014$) и поляризуемости клеток на частоте 1 МГц ($p=0,03$) и более высокие обобщенные показатели вязкости ($p=0,006$), жесткости ($p=0,005$), электропроводности ($p=0,008$). Диагностическая панель, включающая совокупность электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, для дифференциации стеатогепатита от стеатоза продемонстрировала AUC 0,904, чувствительность 0,9, специфичность 0,83. Установлены корреляции параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни сывороточного железа, прямого билирубина) и сывороточными маркерами воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, ферритин).

Заключение: электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как новый перспективный подход в определении степени тяжести жировой болезни печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая болезнь печени, стеатогепатит, стеатоз, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, диэлектрофорез, диагностическая модель.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В., Громов А.А. Возможности использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для диагностики стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):249–257. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2.

Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease

M.V. Kruchinina^{1,2}, M.V. Parulikova¹, A.V. Belkovets^{1,2}, A.A. Gromov¹¹Research 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 Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to differentiate steatohepatitis from liver steatosis.

Patients and Methods: 84 men (48.9 ± 2.5 years) with fatty liver disease diagnosed by abdominal ultrasound were examined. Liver fibrosis severity, which did not exceed grade 1, was determined by indirect elastometry on the FibroScan® 502 Echosens device (France), with confirmation using the FibroTest-ActiTest test system (BioPredictive, France). Patients were divided into 2 groups according to the severity of hepatic necroinflammatory activity, assessed using the same test system. Group 1 ($n=44$) included patients with hepatic steatosis with minimal histologic disease activity (A 0–1); group 2 ($n=40$) included patients with steatohepatitis with significant necro-inflammatory activity (A 2–3). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were determined by dielectrophoresis at 4 frequencies of an inhomogeneous alternating electric field.

Results and Discussion: the most significant electrical and viscoelastic indicators allowing to differentiate steatohepatitis from fatty liver disease were reduced values of strain amplitude at a frequency of 1 MHz ($p=0.0003$), dipole moment ($p=0.009$), capacity ($p=0.014$) and cell polarizability at a frequency of 1 MHz ($p=0.03$) and more high summarized viscosity ($p=0.006$), rigidity ($p=0.005$) and electrical conductivity ($p=0.008$). Diagnostic panel, including a set of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, for the differentiation of steatohepatitis from steatosis demonstrated the following: AUC 0.904, sensitivity 0.9, specificity 0.83. Correlations of erythrocyte parameters with indicators of cytolysis syndrome (transaminase activity, serum iron levels, direct bilirubin) and serum inflammatory markers (fibrinogen, C-reactive protein, ferritin) were established.

Conclusion: the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied using the dielectrophoresis should be considered as a new promising method in determining the severity of fatty liver disease.

KEYWORDS: fatty liver disease, steatohepatitis, steatosis, electrical and viscoelastic parameters, erythrocytes, dielectrophoresis, diagnostic model.

FOR CITATION: Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Gromov A.A. Possibilities of using electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes for the diagnosis of steatohepatitis in patients with fatty liver disease. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):249–257 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-2.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая болезнь печени (ЖБП) различной этиологии, включающая неалкогольную (НАЖБП) и алкогольную жировую болезнь печени (АЖБП), — актуальная проблема здравоохранения в связи с высокой распространенностью и потенциальным прогрессированием в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Прогрессирование ассоциировано со стеатогепатитом, представляющим сложный спектр патологических изменений в печени, включая, кроме стеатоза, воспаление, апоптоз, некроз и фиброз [3, 4]. Именно поэтому разграничение стеатоза и стеатогепатита при ЖБП столь важная, но не простая задача.

«Золотой стандарт» диагностики ЖБП, включая стеатогепатит, — биопсия печени, поскольку ни один из доступных неинвазивных тестов не обладает приемлемой точностью [5]. Гистологическое исследование биоптата позволяет оценить степень стеатоза, некротических изменений, фиброза, определить активность и стадию болезни. Однако в реальной практике использование биопсии ограничено целым рядом факторов, таких как инвазивность и вероятность осложнений, оценка очень малой части органа, что при мозаичном поражении печени снижает точность диагностики, и т. д. [6]. Именно поэтому большое значение приобретают неинвазивные способы оценки функции и структуры печени.

Среди визуализирующих методов в качестве первоочередного инструмента для диагностики стеатоза рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, однако этот метод не позволяет разграничить стеатоз и стеатогепатит [6]. Возможность количественной оценки стеатоза печени путем измерения ультразвукового ослабления эховолны, именуемого контролируемым параметром затухания, — CAP-функция была реализована на устройстве FibroScan [7]. Еще более точный метод диагностики и оценки степени выраженности стеатоза — магнитно-резонансная спектроскопия [8]. Однако оба подхода не позволяют оценить наличие активного воспаления в печени.

Для диагностики стеатоза было предложено несколько лабораторных методов: применение SteatoTest™, определение индекса ожирения печени (FLI), индекса стеатоза печени (HSI), индекса накопления липидов, индексов NASH и ASH, а также показателя содержания жира в печени при НАЖБП (NAFLD-LFS) [9]. Однако диагностические характеристики данных тестов трудносопоставимы в случае определения стеатоза, а при установлении выраженности стеатогепатита необходима информация о его этиологии (неалкогольная или алкогольная), которая не всегда очевидна.

Для неинвазивной диагностики неалкогольного стеатогепатита было предложено несколько маркеров или показателей, таких как фрагменты цитокератина 18, комбинация клинических показателей, комбинация клинических показателей с мутацией *I148M* в гене *PNPLA3*, оценки на основе метаболомики или липидомики, а также методы визуализации. Однако противоречивые результаты, отсутствие валидационных исследований и ряда параметров, включенных во многие шкалы оценки, ограничивают рекомендации относительно применения предлагаемых инструментов в клинической практике [8, 10]. Именно поэтому продолжается поиск новых малоинвазивных и доступных маркеров, позволяющих дифференцировать стеатоз от стеатогепатита.

В проведенных нами ранее исследованиях показаны особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с диффузной патологией печени различного генеза [11], при разных стадиях заболевания [12], степени фиброза [13], применение их для различения пациентов с ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза [14].

Цель исследования: изучение возможностей использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное нерандомизированное открытое исследование серии случаев. Обследованы 84 мужчины (средний возраст $48,9 \pm 2,5$ года) с ЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости. Степень выраженности фиброза печени устанавливали методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4. У всех обследованных она не превышала 1-ю степень, что было подтверждено алгоритмом FibroTest в составе FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция) [5]. Степень некротовоспалительной активности в печени определяли с помощью алгоритма ActiTest в составе FibroTest-ActiTest, предполагающего определение 6 биохимических параметров: α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, общего билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Пациентов распределили в 2 группы в зависимости от степени активности некротовоспалительного процесса. В 1-ю группу ($n=44$) включили пациентов со стеатозом, у которых определялась минимальная гистологическая

активность (A0–1); во 2-ю группу (n=40) вошли пациенты со стеатогепатитом с показателями выраженной некровоспалительной активности (A2–3). Пациенты со стеатозом и стеатогепатитом были сопоставимы по возрасту, этиологии ЖБП, показателям липидного профиля и пуринового обмена.

Отсутствие серологических маркеров, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА), и/или ДНК и РНК вирусов, определяемых методом полимеразной цепной реакции, исключали вирусную этиологию заболевания. Алкогольный генез стеатоза устанавливали по данным о потреблении алкоголя в настоящее время и в анамнезе с использованием стандартного опроса о стиле потребления алкоголя, в том числе с помощью опросников CAGE, AUDIT. НАЖБП диагностирована в соответствии с критериями клинических рекомендаций [15]. В случае регулярного потребления пациентами алкоголя и проявлений у них метаболического синдрома этиологию ЖБП считали смешанной (метаболическая + алкогольная) и диагностировали ее согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов¹.

Пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее изучение показателей красной крови и биохимическое исследование.

Наличие или отсутствие инсулинорезистентности оценивали на основании расчетного индекса Саго [16]:

$$\text{Индекс Саго} = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л) натощак}}{\text{инсулин (мкЕд/мл) натощак}}$$

Значения индекса <0,33 свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности.

Также рассчитывали NAFLD-LFS по формуле [17]:

$$\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{МС: да} - 1, \text{ нет} - 0) + 0,45 \times (\text{СД2: да} - 2, \text{ нет} - 0) + 0,15 \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \frac{(\text{АСТ (Ед/л)})}{(\text{АЛТ (Ед/л)})}$$

где МС — метаболический синдром, СД2 — сахарный диабет 2 типа, АЛТ — активность аланинаминотрансферазы, АСТ — активность аспартатаминотрансферазы.

У всех обследованных изучены параметры электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [11]. Оценивали средний диаметр эритроцитов (мкм), относительное количество дискоцитов (%), сфероцитов (%), деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на частоте 1 МГц к величине на частоте 0,1 МГц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона) (%) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 1 МГц (м), степень деформации клеток на частоте 0,5 МГц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND (Россия). Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку средней арифметической (m) (M±m). При сравнении двух выборок с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), верхний и нижний квартиль (Me [Q1; Q3]) достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, χ² критерий Пирсона). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован χ² критерий Пирсона. Связи между признаками для интервальных и порядковых переменных оценивали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для определения параметров эритроцитов, которые могут служить потенциальными маркерами для дифференцирования стеатогепатита и стеатоза печени, проводили процедуру нормализации показателей с последующим использованием метода Volcano plot (непарная статистика). Диагностическую точность показателей эритроцитов в качестве биомаркеров стадии заболевания оценивали с помощью ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИТГМ — филиалом ИЦиГ СО РАН (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе у 11 (25%) пациентов диагностировали АЖБП, у 10 (22,7%) — НАЖБП, у 23 (52,3%) этиология ЖБП оказалась смешанной (метаболическая + алкогольная). Во 2-й группе у 12 (30%) пациентов стеатогепатит был алкогольного генеза, у 10 (25%) — неалкогольного, у 18 (45%) — смешанного. В группе пациентов со стеатогепатитом статистически значимо выше были показатели синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни билирубина, сывороточного железа) (p<0,05) и маркеры воспаления (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), ферритин) (p<0,05). Индекс Саго свидетельствовал о наличии инсулинорезистентности у большей части пациентов обеих групп. Индекс NAFLD-LFS не различался в обеих группах, поскольку в них преобладали пациенты с метаболическим синдромом.

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

У пациентов обеих групп исследованы электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза.

Размер эритроцитов у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом не различался, однако среди пациентов со стеатогепатитом количество сфероцитов (p=0,024) и деформированных клеток (p=0,005) оказалось значимо больше (табл. 2). Снижение количества дискоцитов (p=0,03) ассоциировано с внутриклеточным энергодефицитом [18]. У пациентов со стеатогепатитом была снижена амплитуда

¹ Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). Практическая медицина. 2010;5(44):81–101.

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов с жировой болезнью печени (M±m)**Table 1.** Clinical and biochemical parameters in patients with fatty liver disease (M±m)

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n=44)	2-я группа / Group 2 (n=40)	p
Возраст, годы / Age, g	47,8±2,3	48,9±2,0	0,719
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	33,9±0,91	32,8±0,85	0,379
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	110,7±2,7	107,9±1,9	0,398
Инсулин сыворотки, мкЕд/мл / Serum insulin, mcU/mL	33,82±2,5	34,1±2,8	0,940
Общий холестерин, мг/дл / Total cholesterol, mg/dL	247±8,5	251,2±7,9	0,718
Холестерин липопротеинов высокой плотности, мг/дл High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	37,2±2,1	36,9±1,98	0,917
Холестерин липопротеинов низкой плотности, мг/дл Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	172,5±7,9	180,4±6,9	0,453
Триглицериды, мг/дл / Triglycerides, mg/dL	215,8±11,9	227,4±12,7	0,506
Глюкоза крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L	6,82±0,45	6,95±0,68	0,873
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	71,4±0,62	72,5±0,74	0,257
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	45,6±0,51	44,8±0,66	0,340
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	19,8±7,6	54,9±6,1	0,0005
АСТ, Ед/л / AST, U/L	21,7±8,2	60,4±7,5	0,0008
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis ratio (AST/ALT ratio)	0,98±0,04	1,06±0,05	0,215
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	38,6±4,2	42,4±3,8	0,504
Щелочная фосфатаза (ЩФ), Ед/л / Alkaline phosphatase (ALP), U/L	145,2±7,2	157,3±8,4	0,277
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	15,7±4,62	32,4±5,98	0,029
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, μmol/L	3,25±0,92	7,54±1,25	0,007
Мочевая кислота, мг/дл / Uric acid, mg/dL	420,9±9,5	417,5±10,2	0,807
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	89,2±2,9	94,8±2,5	0,147
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	6,57±0,42	6,98±0,57	0,564
Железо сыворотки, мкмоль/л / Serum iron, μmol/L	15,9±1,81	24,8±1,77	0,0007
Эластичность печени, кПа / Hepatic elasticity, kPa	5,57±1,55	6,18±2,98	0,856
NAFLD-LFS	3,42±0,33	2,98±0,45	0,432
Индекс CARO / CARO index	0,24±0,09	0,23±0,08	0,934
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,29±0,64	4,59±0,91	0,041
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	2,33±0,86	5,78±0,94	0,008
Ферритин, мкг/л / Ferritin, μg/L	187,8±28,9	337,7±21,2	0,00007

да деформации на высоких частотах электрического поля ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ на 1 МГц и 0,5 МГц соответственно) с увеличением обобщенных показателей жесткости ($p = 0,004$) и вязкости ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами со стеатозом (рис. 1). Уменьшение способности эритроцитов к деформации приводит к снижению высвобождения кислорода и внутриэритроцитарного оксида азота в тканях [19], в том числе в печени, способствуя нарастанию ишемии и гипоксии — факторов повреждения гепатоцитов и триггеров фиброгенеза [20]. При продукции активных форм кислорода (АФК) нарушается деформируемость эритро-

цитов с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием эритроцитов, образованием метгемоглобина, окислительным гемолизом [21]. Внеклеточные АФК, по-видимому, индуцируют перекисное окисление липидов эритроцитов, в то время как внутриклеточная генерация АФК сшивает мембранные белки, включая гемоглобин-мембранные поперечные связи [20].

Равновесная частота (отражающая токсическое воздействие на эритроциты циркулирующих свободных жирных кислот, цитокинов с измененными профилями и хемоки-

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом (Me [Q1; Q3])**Table 2.** Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with steatosis and steatohepatitis (Me [Q1; Q3])

Показатель / Indicator	1-я группа (n=44) / Group 1 (n=44)	2-я группа / Group 2 (n=40)	p
Средний диаметр эритроцита, мкм / Mean cell diameter, μm	7,58 [7,52; 7,56]	7,52 [7,50; 7,54]	0,625
Доля дискоцитов, % / Discocyte rate, %	70,4 [63,4; 75,2]	64,2 [48,1; 69,7]	0,03
Доля сфероцитов, % / Spherocyte rate, %	18,5 [14,1; 20,7]	31,4 [27,1; 40,7]	0,024
Доля деформированных клеток, % / Distorted cell rate, %	24,4 [20,5; 26,9]	35,8 [31,3; 42,8]	0,005
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц, м Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz, m	$6,6 \cdot 10^{-6}$ [$5,8 \cdot 10^{-6}$; $6,9 \cdot 10^{-6}$]	$5,9 \cdot 10^{-6}$ [$5,4 \cdot 10^{-6}$; $6,3 \cdot 10^{-6}$]	0,001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 МГц, % Deformation amplitude variation at a frequency of 0.5 MHz, %	54 [42; 62]	38 [32; 43]	0,002
Обобщенный показатель жесткости, Н/м / Summarized rigidity, N/m	$8,99 \cdot 10^{-6}$ [$8,47 \cdot 10^{-6}$; $9,31 \cdot 10^{-6}$]	$9,41 \cdot 10^{-6}$ [$9,02 \cdot 10^{-6}$; $9,85 \cdot 10^{-6}$]	0,004
Обобщенный показатель вязкости, Па \times с / Summarized viscosity, Pa \times s	0,69 [0,64; 0,71]	0,72 [0,68; 0,73]	0,006
Емкость клеточной мембраны, Ф / Cell membrane capacitance, F	$5,02 \cdot 10^{-14}$ [$3,78 \cdot 10^{-14}$; $7,33 \cdot 10^{-14}$]	$3,25 \cdot 10^{-14}$ [$1,88 \cdot 10^{-14}$; $6,03 \cdot 10^{-14}$]	0,001
Электропроводность, См/м / Electrical conductivity, S/m	$6,32 \cdot 10^{-5}$ [$5,57 \cdot 10^{-5}$; $8,12 \cdot 10^{-5}$]	$7,83 \cdot 10^{-5}$ [$6,12 \cdot 10^{-5}$; $9,1 \cdot 10^{-5}$]	0,004
Скорость движения эритроцитов к электродам, мкм/с RBC velocity to the electrodes, $\mu\text{m/s}$	5,4 [4,1; 6,8]	4,2 [3,6; 5,2]	0,02
Положение равновесной частоты, Гц / Equilibrium frequency, Hz	$0,39 \cdot 10^6$ [$0,29 \cdot 10^6$; $1,22 \cdot 10^6$]	$1,19 \cdot 10^6$ [$0,34 \cdot 10^6$; $1,93 \cdot 10^6$]	0,049
Дипольный момент, Кл \times м / Dipole moment, C \times m	$5,72 \cdot 10^{-21}$ [$5,04 \cdot 10^{-21}$; $6,57 \cdot 10^{-21}$]	$4,0 \cdot 10^{-21}$ [$3,4 \cdot 10^{-21}$; $4,8 \cdot 10^{-21}$]	0,001
Индекс агрегации эритроцитов, усл. коэффициент RBC aggregation index, conditional rate	0,67 [0,63; 0,73]	0,68 [0,63; 0,74]	0,570

нов [12]) у пациентов со стеатогепатитом оказалась сдвинутой в высокочастотный диапазон по сравнению с лицами со стеатозом ($p=0,049$). В группе со стеатогепатитом обнаружены косвенные признаки модификации структуры мембран эритроцитов: статистически значимое снижение показателей дипольного момента ($p<0,001$) и скорости движения клеток к электродам ($p=0,02$), ассоциированные с уменьшением поверхностного отрицательного заряда эритроцитов [22]. Одна из возможных причин наблюдаемых изменений — адсорбция на поверхности клеток крупномолекулярных белков, в том числе маркеров воспаления [23]. Действительно, корреляционный анализ позволил выявить связь между величинами дипольного момента, скоростью движения эритроцитов к электродам и уровнями фибриногена ($r=-0,675$, $p<0,0001$ для дипольного момента, $r=-0,428$, $p=0,042$ для скорости), СРБ ($r=-0,507$, $p=0,004$ для дипольного момента, $r=-0,534$, $p=0,004$ для скорости), ферритина ($r=-0,417$, $p=0,032$ для дипольного момента, $r=-0,411$, $p=0,007$ для скорости).

Повышенный показатель электропроводности ($p=0,004$) и сниженный — емкости мембран клеток ($p<0,001$) у пациентов со стеатогепатитом свидетельствуют об утолщении мембран с повышением способности проводить электрический ток [12]. Подобные сдвиги могут быть обусловлены изменением соотношения в мембранах эритроцитов холестерина и фосфолипидов, уменьшением фракций легкоокисляемых фосфолипидов, изменением профиля жирных кислот (повышение уровней насыщенных, мононенасыщенных, линолевой, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и снижение — омега-3 ПНЖК, увеличение активности элонгазы (белка

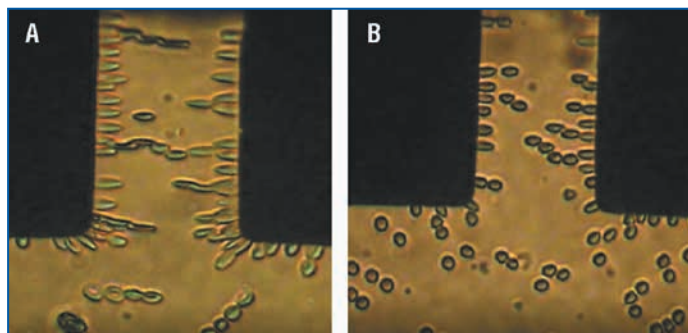


Рис. 1. Данные исследования клеток методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток. Умеренное снижение амплитуды деформации эритроцитов при стеатозе печени (А) и выраженное — при стеатогепатите (В)

Fig. 1. Data from the dielectrophoresis study of cells in inhomogeneous alternating electric field using an electro-optical biosensor system for cell detection. Moderate decrease in the deformation amplitude of RBC in fatty liver disease (A), and significant decrease — in steatohepatitis (B)

ELOVL6), показателя липогенеза *de novo* — С16:0/С18:2n-6 и снижение активности стеароил-КоА-десатуразы 1) [24] и связанной с этим нарушением активности вискозитропных трансмембранных ферментов [18].

Метод диэлектрофореза позволяет исследовать показатели поляризуемости и гемолиза эритроцитов на разных частотах электрического поля, которые служат моделью воздействия стресса различной интенсивности [12].

Таблица 3. Индексы деструкции эритроцитов и показатели поляризуемости у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом (Me [Q1; Q3])**Table 3.** RBC destruction and polarizability indices in patients with steatohepatitis and steatosis (Me [Q1; Q3])

Показатель / Indicator	1-я группа (n=44) / Group 1 (n=44)	2-я группа (n=40) / Group 2 (n=40)	p
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 1 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 1 MHz, %	1,8 [1,2; 2,1]	4,2 [3,7; 4,9]	0,001
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,5 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,5 MHz, %	1,6 [1,0; 1,8]	3,9 [3,1; 4,6]	0,002
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,1 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,1 MHz, %	1,5 [0,9; 1,9]	1,6 [1,2; 2,1]	0,511
Индекс деструкции эритроцитов на частоте 0,05 МГц, % RBC destruction index at a frequency of 0,05 MHz, %	1,1 [0,8; 1,5]	1,4 [1,1; 1,9]	0,672
Поляризуемость на частоте 1 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 1 MHz, m ³	4,6·10 ⁻¹⁵ [4,4·10 ⁻¹⁵ ; 4,9·10 ⁻¹⁵]	4,3·10 ⁻¹⁵ [4,1·10 ⁻¹⁵ ; 4,5·10 ⁻¹⁵]	0,0001
Поляризуемость на частоте 0,5 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,5 MHz, m ³	3,99·10 ⁻¹⁵ [3,8·10 ⁻¹⁵ ; 4,4·10 ⁻¹⁵]	3,14·10 ⁻¹⁵ [2,69·10 ⁻¹⁵ ; 3,9·10 ⁻¹⁵]	0,0001
Поляризуемость на частоте 0,1 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,1 MHz, m ³	-3,25·10 ⁻¹⁵ [-2,92·10 ⁻¹⁵ ; -4,15·10 ⁻¹⁵]	-3,11·10 ⁻¹⁵ [-2,64·10 ⁻¹⁵ ; -3,9·10 ⁻¹⁵]	0,158
Поляризуемость на частоте 0,05 МГц, м ³ Polarizability at a frequency of 0,05 MHz, m ³	-4,12·10 ⁻¹⁵ [-3,94·10 ⁻¹⁵ ; -5,19·10 ⁻¹⁵]	-3,74·10 ⁻¹⁵ [-3,22·10 ⁻¹⁵ ; -4,81·10 ⁻¹⁵]	0,327
Относительная поляризуемость / Relative polarizability	1,11 [0,80; 1,42]	0,78 [0,49; 0,96]	0,015

Поляризуемость клеток отражает уровень их биологической активности, жизнеспособности. Клетки в предгемолитическом состоянии продемонстрировали низкие уровни поляризуемости [25]. У пациентов со стеатогепатитом были статистически значимо снижены уровни поляризуемости на высоких частотах электрического поля — 1 МГц ($p < 0,001$) и 0,5 МГц ($p = 0,002$), а также относительной поляризуемости ($p = 0,015$), ассоциированной с адаптационными возможностями клеток [12]. Индекс деструкции также оказался значимо выше на высоких частотах при наличии воспаления по сравнению со стеатозом ($p < 0,0001$). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что функциональные различия между клетками пациентов со стеатогепатитом и стеатозом проявляются при воздействии на клетки выраженного стресса. В случае стресса низкой интенсивности поведение клеток в переменном электрическом поле не различалось (табл. 3).

Исследование корреляций между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и биохимическими показателями выявило обратную связь с амплитудой деформации эритроцитов, поляризуемостью на частоте 1 МГц, скоростью движения к электродам, величиной дипольного момента, емкостью мембран и показателями синдрома цитолиза, а также маркерами воспаления. Корреляции доли деформированных клеток, обобщенных показателей вязкости, жесткости, электропроводности и положения равновесной частоты с теми же биохимическими параметрами оказались прямыми (табл. 4).

В клинической практике повышение активности АЛТ, АСТ расценивают как проявление стеатогепатита при наличии ЖБП, хотя референтные уровни аминотрансфераз не исключают наличие воспаления в ткани печени [25]. Повышение активности трансаминаз — проявление синдрома цитолиза, обусловленного нарушением проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл, что приводит

к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь [26]. Повышенная активность трансаминаз в настоящем исследовании ассоциировалась с более значимыми изменениями эритроцитов: большей долей деформированных клеток с меньшей амплитудой деформации, а также со сниженным поверхностным зарядом.

Для выявления параметров эритроцитов, наиболее значимых для различия стеатогепатита и стеатоза (потенциальных биомаркеров стеатогепатита), значения показателей были нормализованы с последующим использованием метода Volcano plot (табл. 5).

Наиболее значимы для различия стеатогепатита и стеатоза оказались показатели вязкоупругих свойств эритроцитов — амплитуда деформации на частоте 1 МГц, обобщенные показатели вязкости, жесткости, параметры, отражающие состояние мембран клеток, — дипольный момент, электропроводность, емкость и поляризуемость клеток на частоте 1 МГц, отражающая резистентность эритроцитов.

Данные параметры были объединены в одну диагностическую панель и при проведении ROC-анализа для различия стеатогепатита и стеатоза продемонстрировали чувствительность 0,9, специфичность 0,83 (рис. 2).

Представленная модель показала высокую диагностическую точность при дифференцировании стеатогепатита от стеатоза, что, вероятно, обусловлено тесными ассоциациями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза, маркерами воспаления. Предложенный подход к диагностике стеатогепатита следует считать перспективным, поскольку традиционно используемые показатели для оценки наличия стеатогепатита могут оставаться в пределах референтных значений. Низкие время- и трудозатратность метода диэлектрофореза позволяют в короткие сроки выявлять пациентов со стеатогепатитом, нуждающихся в углубленном обследовании. Использование данного подхода в процес-

Таблица 4. Коэффициенты корреляции вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов с биохимическими показателями у пациентов с ЖБП, r(p)**Table 4.** Correlation coefficients of viscoelastic and electrical characteristics of RBC with biochemical parameters in patients with fatty liver disease, r(p)

Показатель эритроцитов / Indicator of RBC	Фибриноген Fibrinogen	СРБ CRP	Ферритин Ferritin	АЛТ ALT	АСТ AST	Железо сыворотки Serum iron	Прямой билирубин / Direct bilirubin
Доля деформированных клеток / Distorted cell rate	0,244 (0,029)	0,365 (0,002)	0,265 (0,034)	0,314 (0,005)	0,405 (0,0001)	0,214 (0,075)	0,411 (0,005)
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz	-0,586 (0,0001)	-0,549 (0,0001)	-0,407 (0,002)	-0,277 (0,013)	-0,264 (0,028)	-0,318 (0,007)	-0,252 (0,006)
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 МГц Deformation amplitude variation at a frequency of 0,5 MHz	-0,616 (0,0005)	-0,602 (0,0007)	-0,511 (0,004)	-0,227 (0,034)	-0,199 (0,077)	-0,324 (0,006)	-0,339 (0,014)
Обобщенный показатель жесткости Summarized rigidity	0,601 (0,0001)	0,585 (0,0003)	0,387 (0,004)	0,287 (0,01)	0,257 (0,021)	0,339 (0,004)	0,256 (0,006)
Обобщенный показатель вязкости Summarized viscosity	0,62 (0,0001)	0,603 (0,0001)	0,411 (0,007)	0,307 (0,006)	0,291 (0,009)	0,359 (0,002)	0,234 (0,05)
Поляризуемость на частоте 1 МГц Polarizability at a frequency of 1 MHz	-0,479 (0,0002)	-0,508 (0,0001)	-0,374 (0,004)	-0,451 (0,01)	-0,571 (0,02)	-0,514 (0,002)	-0,375 (0,006)
Электропроводность / Electrical conductivity	0,208 (0,064)	0,298 (0,011)	0,314 (0,003)	н / not sign.	н / not sign.	0,451 (0,008)	н / not sign.
Емкость клеточной мембраны / Cell membrane capacitance	-0,421 (0,005)	-0,241 (0,043)	-0,371 (0,003)	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.
Скорость движения эритроцитов к электродам RBC velocity to the electrodes	-0,428 (0,042)	-0,534 (0,004)	-0,411 (0,007)	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.	н / not sign.
Положение равновесной частоты / Equilibrium frequency	0,293 (0,008)	0,355 (0,002)	0,211 (0,03)	0,212 (0,059)	0,228 (0,042)	0,243 (0,043)	0,355 (0,05)
Дипольный момент / Dipole moment	-0,675 (0,0001)	-0,507 (0,004)	-0,417 (0,032)	-0,47 (0,01)	-0,53 (0,017)	-0,45 (0,04)	-0,57 (0,01)

Примечание: н — корреляция статистически незначима.

Note: not sign. — correlation is statistically not significant.

Таблица 5. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot, у пациентов с ЖБП**Table 5.** Electrical and viscoelastic parameters of RBC analyzed by the Volcano plot method in patients with fatty liver disease

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов Electrical and viscoelastic parameters of RBC	Кратность изменений (FC) / Fold change (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ (p)
Амплитуда деформации на частоте 1 МГц, м / Deformation amplitude at a frequency of 1 MHz, m	0,5152	-0,9832	0,00032	3,3671
Обобщенный показатель жесткости, Н/м / Summarized rigidity, N/m	1,7119	0,5987	0,00572	2,1911
Обобщенный показатель вязкости, Па×с / Summarized viscosity, Pa×s	1,6542	0,6234	0,00671	2,0473
Электропроводность, См/м / Electrical conductivity, S/m	1,4912	0,59243	0,00812	2,0023
Дипольный момент, Кл×м / Dipole moment, C×m	0,7775	-0,3948	0,0091346	1,9521
Емкость клеточной мембраны, Ф / Cell membrane capacitance, F	0,4064	-0,4971	0,01415	1,8842
Поляризуемость на частоте 1 МГц, м ³ / Polarizability at a frequency of 1 MHz, m ³	0,5634	-0,5367	0,0347	1,7061

се лечения даст возможность объективизировать его эффективность.

Ограничения настоящего исследования: небольшой объем обследованных, анализ корреляций параметров эритроцитов с ограниченным перечнем показателей,

отсутствие определения параметров эритроцитов, ассоциированных со стеатогепатитом при различном генезе ЖБП. В последующем предполагается валидизация предложенной диагностической модели на популяционном уровне.

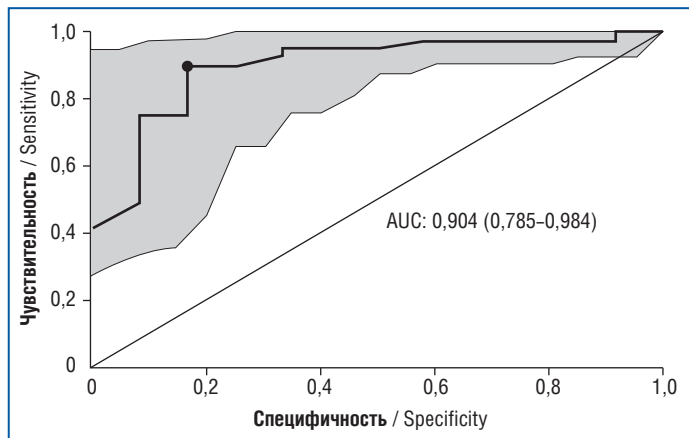


Рис. 2. ROC-кривая панели электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при дифференцировании стеатоза печени от стеатогепатита

Figure 2. ROC curve of the "panel" of RBC electrical and viscoelastic parameters in the differentiation of liver steatosis from steatohepatitis

Выводы

1. Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с ЖБП позволило выявить ряд особенностей, ассоциированных с наличием стеатогепатита в отличие от стеатоза печени: снижение амплитуды деформации ($p=0,0003$), дипольного момента ($p=0,009$), емкости ($p=0,014$) и поляризуемости клеток на частоте 1 МГц ($p=0,03$), а также более высокие уровни обобщенных показателей вязкости ($p=0,006$), жесткости ($p=0,005$), электропроводности ($p=0,008$) (метод Volcano plot).
2. Диагностическая панель, включающая совокупность электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, для дифференцирования стеатогепатита от стеатоза продемонстрировала AUC 0,904, чувствительность 0,9, специфичность 0,83.
3. Установлены корреляции параметров эритроцитов с показателями синдрома цитолиза (активность трансаминаз, уровни сывороточного железа, прямого билирубина) и сывороточными маркерами воспаления (фибриноген, СРБ, ферритин).
4. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как новый перспективный подход в определении степени тяжести ЖБП.

Литература / References

1. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021;50:101122. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643–654. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
4. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S. et al. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:597648. DOI: 10.3389/fendo.2020.597648.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel; Chair: EASL Governing Board representative; Panel members: EASL

Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–689. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

6. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):475–485. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475.

7. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(11):1825–1835. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.

8. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264–1281.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.

9. Stern C., Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int.* 2017;11(1):70–78. DOI: 10.1007/s12072-016-9772-z.

10. Verhaegh P., Bavalia R., Winkens B. et al. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):837–861. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024.

11. Кручинина М.В., Генералов В.М., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез эритроцитов в диагностике диффузных заболеваний печени различной этиологии. *Архив внутренней медицины.* 2011;(2):58–63. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-58-63.

[Kruchinina M.V., Generalov V.M., Kurilovich S.A., Gromov A.A. Dielectrophoresis of erythrocyte in the diagnosis of diffuse liver diseases of various etiologies. *Archive of Internal Medicine.* 2011;(2):58–63 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-58-63.

12. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. *Новосибирск: ЦЭРИС;* 2011.

[Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G. et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. *Novosibirsk: TSARIS;* 2011 (in Russ.).]

13. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Способ комплексной оценки стадии фиброза печени: сопоставление оптического метода исследования эритроцитов и непрямого эластографии печени. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(2):121–130. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130.

[Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Method of integrated assessment of liver fibrosis degree: a comparison of the optical method for the study of red blood cells and indirect elastography of the liver. *Archive of Internal Medicine.* 2017;7(2):121–130 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130.

14. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А. и др. Острое воздействие этанола на эритроциты in vitro: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;172(12):122–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Gromov A.A. et al. Acute effects of ethanol on erythrocytes in vitro: a new approach to the differential diagnosis of fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;172(12):122–134 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134.

15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. *Рекомендации для терапевтов, 3-я версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

[Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. *Recommendations for therapists, the third version. Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;1(1):4–52 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

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):24–42. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

[Ivashkin V.T., Mayevskaya 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.

17. Khang A.R., Lee H.W., Yi D. et al. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:181–190. DOI: 10.2147/DMSO.S189544.

18. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степова Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. *Томск: Изд-во ТГУ;* 2004.

- [Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk: Publishing House of TSU; 2004 (in Russ.).]
19. Simmonds M.J., Detterich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology*. 2014;51(2–3):121–134. DOI: 10.3233/BIR-140653.
20. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2018.
- [Podymova S.D. Liver diseases: A guide for doctors. M: Medical Information Agency; 2018 (in Russ.).]
21. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol*. 2014;5:84. DOI: 10.3389/fphys.2014.00084.
22. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер с англ. Жибурта Е.Б., Токарева Ю.Н. СПб.: БИНОМ, Невский диалог; 2000.
- [Schiffman F.J. Pathophysiology of blood. Translated from English. Zhiburt E.B., Tokareva Yu.N. St. Petersburg: BINOM, Nevsky Dialog; 2000 (in Russ.).]
23. Massaccesi L., Galliera E., Corsi Romanelli M.M. Erythrocytes as markers of oxidative stress related pathologies. *Mech Ageing Dev*. 2020;191:11333. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111333.
24. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. и др. Уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов могут быть использованы как биомаркеры для оценки тяжести НАЖБП. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7):12–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-12-22.
- [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A. et al. Serum and erythrocyte membrane fatty acid levels may be used as biomarkers to assess the severity of NAFLD. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;191(7):12–22 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-12-22.
25. Generalov K.V., Generalov V.M., Kruchinina M.V. et al. Method for Measuring the Polarizability of Cells in an Inhomogeneous Alternating Electric Field. *Measurement Techniques*. 2016;60(1):82–86. DOI: 10.1007/s11018-017-1153-z.
26. Zou Y., Zhong L., Hu C., Sheng G. Association between the alanine aminotransferase / aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):245. DOI: 10.1186/s12944-020-01419-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кручинина Маргарита Витальевна — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-0077-3823.

Паруликова Марина Владимировна — врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель отдела образования НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Белковец Анна Владимировна — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-2610-1323.

Громов Андрей Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель центра профилактики тромбозов НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия,

г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0001-9254-4192.

Контактная информация: Кручинина Маргарита Витальевна, e-mail: kruchmargo@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.04.2023.

Поступила после рецензирования 04.05.2023.

Принята в печать 31.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Margarita V. Kruchinina — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0077-3823.

Marina V. Parulikova — gastroenterologist, Senior Lecturer of the Department of Education, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation.

Anna V. Belkovets — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Gastroenterology, Head of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2610-1323.

Andrey A. Gromov — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Center for Thrombosis Prevention of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9254-4192.

Contact information: Margarita V. Kruchinina, e-mail: kruchmargo@yandex.ru.

Financial Disclosure: the research was carried out within the state assignment (them No. FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003). No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 10.04.2023.

Revised 04.05.2023.

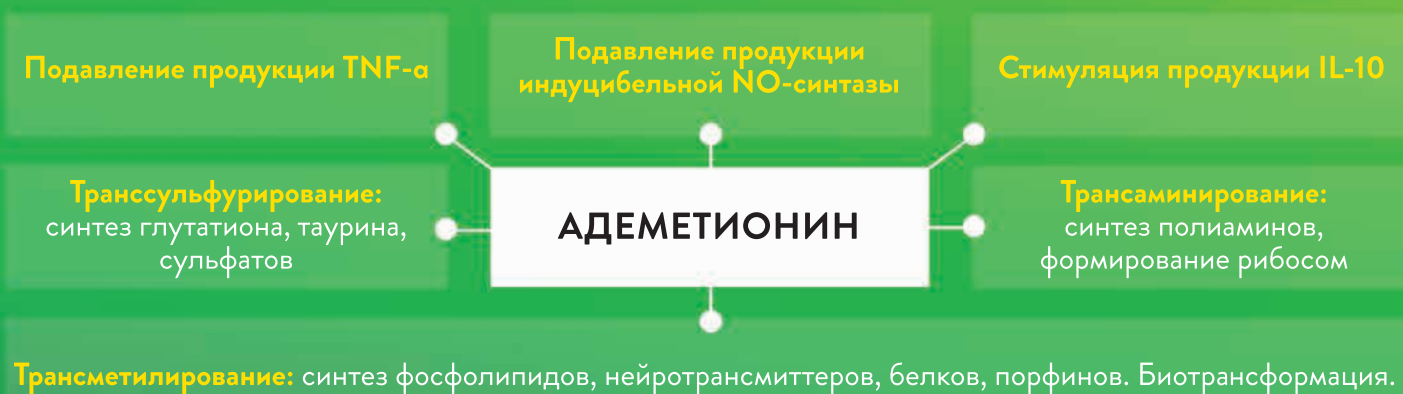
Accepted 31.05.2023.

СХЕМА ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ¹

Пациент с предполагаемой НАЖБП



Плейотропное действие молекулы адеметионина при НАЖБП²



Рекомендуемая дозировка адеметионина при пероральном приеме составляет 800-1600 мг в сутки

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХЗП — хронические заболевания печени. 1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD. 2016. 2. В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 5, 2009. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-3

Эндоскопическая ультрасонография и транспапиллярные вмешательства у пациентов с парапапиллярными дивертикулами

В.А. Белозеров¹, Н.Н. Григорьев², В.А. Прокопов¹, Д.Е. Белозерова²¹ОБУЗ «КОМКБ», Курск, Россия²ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка возможностей эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) в уточняющей диагностике при парапапиллярном дивертикуле и выбор тактики лечения в зависимости от типа взаиморасположения дивертикула и большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК).

Материал и методы: в исследование включены 304 пациента (186 (61,2%) женщин) с парапапиллярными дивертикулами (ПД) двенадцатиперстной кишки. По критерию взаиморасположения дивертикула и БСДК пациенты были распределены в 3 группы: 195 (64,1%) пациентов с супрапапиллярным расположением дивертикула, 59 (19,4%) — с дивертикулом типа «бабочка», 50 (16,5%) — с интрадивертикулярным расположением БСДК. Были изучены анатомические особенности различных типов дивертикулов и связанной с ними патологии периапулярной локализации на основании данных эндосонографии, проанализированы результаты лечения заболеваний желчевыводящих путей, технический успех и осложнения транспапиллярных вмешательств при различных типах дивертикулов.

Результаты и обсуждение: пациенты с интрадивертикулярным расположением БСДК были достоверно ($p < 0,05$) старше ($69,8 \pm 4,4$ года). У пациентов этой группы были больший размер дивертикулов ($2,1 \pm 0,48$ см) и дилатация холедоха ($1,8 \pm 0,22$ см), достоверно чаще диагностировали стеноз БСДК и вторичный холедохолитиаз. Показаниями к эндоскопической папиллосфинктеротомии у пациентов с ПД были холедохолитиаз — у 124 (57,1%), стеноз БСДК — у 44 (20,3%), дивертикулярная компрессия терминального отдела холедоха, диагностированная при ЭУС, — у 49 (22,6%). Частота осложнений транспапиллярных вмешательств достоверно не различалась и составила 2,8%. Однако доля неудач при канюляции БСДК и литоэкстракции была выше при интрадивертикулярном расположении БСДК и составила 34,5 и 8,8% соответственно, что вынуждало использовать рандеву-технологии, которые были применены у 10 (34,5%) пациентов этой группы.

Заключение: ЭУС — высокоинформативный метод уточняющей диагностики при ПД, обеспечивающий прямой визуальный осмотр папиллярной зоны и ее непосредственное экосканирование. Использование ЭУС на начальном этапе диагностического поиска позволяет существенно оптимизировать алгоритм диагностики и лечения, определив показания к транспапиллярным вмешательствам и обеспечив их рациональный выбор. Наибольшие технические затруднения и неудачи ожидаемо возникают при манипуляциях на БСДК, расположенном интрадивертикулярно, что вынуждает применять рандеву-технологии, антеградный доступ к желчным протокам и лапаротомные вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парапапиллярный дивертикул, эндоскопическая ультрасонография, транспапиллярные вмешательства, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, желчная гипертензия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белозеров В.А., Григорьев Н.Н., Прокопов В.А., Белозерова Д.Е. Эндоскопическая ультрасонография и транспапиллярные вмешательства у пациентов с парапапиллярными дивертикулами. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):258–263. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-3.

Endoscopic ultrasound and transpapillary interventions in patients with peripapillary diverticula

V.A. Belozеров¹, N.N. Grigoriev², V.A. Prokopov¹, D.E. Belozerova²¹Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the possibilities of diagnosed during endoscopic ultrasound (EUS) in clarifying diagnosis of peripapillary diverticula (PD) and optimization of treatment tactics depending on the type of mutual location of the diverticulum and the major duodenal papilla (MDP).

Patients and Methods: the study included 304 patients (186 (61.2%) female patients) with peripapillary duodenal diverticulum (PDD). By the criterion of the diverticulum and MDP mutual location, patients were divided into three groups: 195 (64.1%) patients with suprapapillary diverticulum, 59 (19.4%) — with diverticulum of the "butterfly" type, 50 (16.5%) — with intradiverticular MDP. Anatomical features of various diverticula types and associated pathology of periaampullary region were studied on the basis of endosonography data, as well as the treatment results of biliary diseases, technical success and complications of transpapillary interventions in various types of diverticula were analyzed.

Results and Discussion: patients with intradiverticular MDP were significantly older (69.8 ± 4.4 years). In this group, the size of diverticula (21 mm) and dilatation of choledochus (18 mm) were larger. Patients in this group were significantly more commonly diagnosed with stenosis of the MDP and secondary choledocholithiasis. Indications for endoscopic papillosphincterotomy in patients with PDD were choledocholithiasis —

124 (57.1%), stenosis of the MDP — 44 (20.3%), diverticular compression in terminal choledochus — 49 (22.6%), EUS. The complication rate of transpapillary interventions did not significantly differ and amounted to 2.8%. However, the share of failures during MDP standard biliary cannulation and lithoextraction was higher in the intradiverticular MDP and amounted to 34.5% and 8.8%, respectively, which forced the use of rendezvous procedures that were used in 10 (34.5%) patients of this group.

Conclusion: EUS is a highly informative method of diagnostic clarification in PD, providing direct visual inspection of the papillary zone and its echocardiogram. The use of EUS at the initial stage of diagnostics allows to significantly optimize the treatment tactics, determining the indications for transpapillary interventions and ensuring their rational choice. The greatest technical difficulties and failures are expected to occur during manipulations on the intradiverticular MDP, which forces the use of rendezvous procedures, antegrade common bile duct access and laparotomic interventions.

KEYWORDS: peripapillary diverticulum, endoscopic ultrasound, transpapillary interventions endoscopic papillosphincterotomy, biliary hypertension.

FOR CITATION: *Belozеров V.A., Grigoriev N.N., Prokopov V.A., Belozerova D.E. Endoscopic ultrasound and transpapillary interventions in patients with peripapillary diverticula. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):258–263 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-3.*

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), сопровождающимися обструкцией желчных протоков, неуклонно растет [1, 2]. Это отчасти связано с совершенствованием и широким применением методов медицинской визуализации органов брюшной полости, которые точнее и чаще позволяют визуализировать расширенный общий желчный проток [3]. Одна из причин желчной гипертензии — периапулярная патология, вторично влияющая на большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК). К ней относят, в частности, дивертикул папиллярной зоны двенадцатиперстной кишки (ДПК) [4]. Сообщается, что 95% парапапиллярных дивертикулов (ПД) протекают бессимптомно [5–7]. Однако, располагаясь вблизи гепатопанкреатической ампулы (ампула Фатера), участвующей в регуляции и координации функционирования всех органов ГПДЗ, дивертикулы оказывают значительное этиопатогенетическое воздействие на характер и течение патологии этой области. ПД могут быть причиной развития таких патологических состояний, как холедохолитиаз, обструкция общего желчного протока (ОЖП), панкреатит, перфорация ДПК, реже кровотечение и карцинома [8–10]. Транспапиллярные вмешательства в условиях ПД, безусловно, требуют от специалиста, выполняющего вмешательство, большого опыта, поскольку связаны с техническими трудностями и, как следствие, с повышенной долей неудач и опасностью развития тяжелых осложнений [11–14]. Определение показаний к транспапиллярным вмешательствам, выбор способа малоинвазивного лечения, прогнозирование его эффективности связаны с возможностью детальной визуализации всех анатомических структур периапулярной зоны и патологических изменений органов. Решение этой сложной задачи возможно с использованием эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), которая благодаря близости расположения ультразвукового датчика обеспечивает получение необходимой исчерпывающей информации.

Цель исследования: оценка возможностей ЭУС в уточняющей диагностике при ПД и выбор тактики лечения в зависимости от типа взаиморасположения дивертикула и БСДК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализирован опыт транспапиллярных вмешательств у пациентов с дивертикулами папиллярной зоны ДПК, лечившихся в ОБУЗ «КОМКБ» в 2015–2023 гг.

Критерии включения: пациенты, у которых при выполнении дуоденоскопии, транспапиллярных вмешательств и ЭУС диагностированы ПД.

Критерии исключения: острая хирургическая патология, требующая экстренного вмешательства (вклиненный конкремент, холангит), расположение дивертикула дистальнее 2 см от БСДК, поскольку в этом случае он не влиял на патогенез периапулярной обструкции.

Группу наблюдения составили 304 пациента (186 (61,2%) женщин). Возраст пациентов варьировал от 37 до 78 лет, средний возраст составил $62,4 \pm 7,9$ года. Транспапиллярные вмешательства выполнены у 217 пациентов с дивертикулами папиллярной зоны ДПК.

Эндоскопические исследования и транспапиллярные вмешательства выполняли с использованием видеоинформационной системы Evis Exera 2 (Olympus, Япония), видеодуоденоскопа TJF-150 (Olympus, Япония) и эндоскопического инструментария фирмы Medi-Globe (Германия). Транспапиллярные вмешательства проводили в рентгеноперационной с использованием мобильного рентгеновского цифрового аппарата с С-образной дугой OEC Brivo 785 (GE Healthcare, США). ЭУС выполняли с использованием ультразвукового процессора EU-ME1 (Olympus, Япония), ультразвукового видеоскопа GF UC140P-AL5 (Olympus, Япония) с датчиком конвексного сканирования. Эндосонографию панкреатобилиарной зоны выполняли по стандартной методике [15]. ЭУС и транспапиллярные вмешательства выполняли в условиях общей анестезии.

Прямой осмотр папиллярной зоны ДПК позволил детализировать локализацию дивертикула, размер, форму, характер содержимого, состояние слизистой оболочки. Основная задача визуального осмотра состояла в диагностике взаиморасположения дивертикула и БСДК. Локализация сосочка относительно полости дивертикула служит ключевым фактором, определяющим характер патологического процесса во всех его проявлениях: от клинико-лабораторных показателей до выбора и успеха лечебных вмешательств. Клинические наблюдения ПД, не учитывающие этот фактор, порождают противоречивые сообщения относительно показаний к транспапиллярным вмешательствам и их успеха [16]. В отечественной и зарубежной литературе приведены классификации ПД, основанные на этом принципе [12, 16–19]. В нашем исследовании мы использовали модифицированную, упрощенную классификацию, но учитывающую выбор и особенности выполнения малоинвазивных лечебных вмешательств.

К наиболее часто встречающемуся I типу отнесены дивертикулы, располагающиеся супрапапиллярно. БСДК локализуется в непосредственной близости от плоскости входа в дивертикул: на стенке ДПК или в шейке дивертикула. Продольная складка ДПК часто локализуется на стенке дивертикула. ПД в этой ситуации оттягивает продольную складку в противоположную сторону, часто изменяя направление терминального отдела холедоха (рис. 1).

Ко II типу относим ПД, если БСДК, располагающийся ближе к центру дивертикула вместе с продольной складкой, делит его на две части. В литературе встречаются обозначения такого дивертикула: «пantalонный» или «БСДК между двумя дивертикулами». Исходя из собственного опыта, мы считаем такую дивертикулярную полость единым ПД в виде «бабочки», поскольку устье дивертикула единое и его плоскость находится над плоскостью продольной складки (рис. 2).

К III типу относим вариант взаиморасположения, когда БСДК полностью расположен в дне дивертикула. Продольная складка часто не выражена и не визуализируется из-за деформации и укорочения интрамурального отдела холедоха (рис. 3).

Согласно типам взаиморасположения дивертикула и БСДК всех пациентов распределили в 3 группы: 195 (64,1%) пациентов с супрапапиллярным расположением дивертикула (ПД I типа), 59 (19,4%) — с дивертикулом типа «бабочка» (ПД II типа), 50 (16,4%) — с интрадивертикуляр-

ным расположением БСДК (ПД III типа). При наличии двух и более дивертикулов классифицировали по ПД, наиболее близко расположенному к БСДК.

Уточняющим диагностическим исследованием служила ЭУС. Показаниями к ее выполнению были желчная и/или панкреатическая гипертензия, болевой синдром билиарного или панкреатического характера неясной этиологии, а также противоречивые данные инструментальных методов исследования. Во всех случаях осматривали ГПДЗ с акцентом на периапулярную область. Для улучшения визуализации дивертикула и контакта ультразвукового датчика с ДПК помимо баллонной методики использовали технику заполнения ДПК жидкостью, что особенно эффективно при дивертикулах, поскольку жидкость задерживается в их полости и не эвакуируется в дистальные отделы. Задача эндосонографии — определение причин периапулярной обструкции. Исключали патологию поджелудочной железы, уточняли состояние желчных протоков, терминального отдела холедоха, БСДК. Наиболее важна была диагностика стеноза БСДК, который часто сочетается с ПД или может являться его следствием. Нами определены прямые сонографические признаки стеноза БСДК: визуализация нитевидных сегментов терминального отдела ОЖП, следующих за супрастенотическим расширением, а также сегментарное утолщение стенок ампулярного отдела БСДК с формированием подчеркнутой слоистой структуры смешанной экзогенности. Компрессирующее действие дивертикула

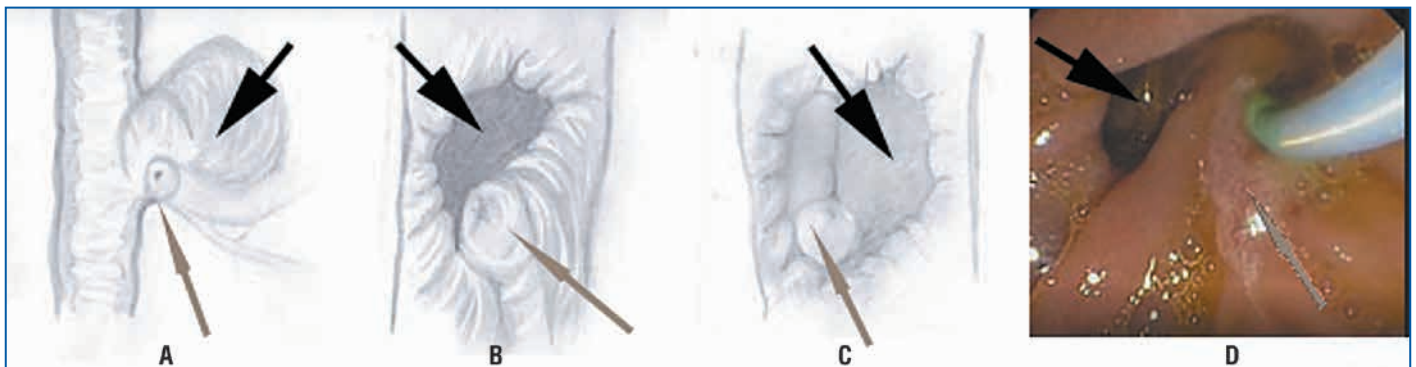


Рис. 1. ПД I типа: А, В — расположение ПД медиальнее БСДК, схема; С — расположение дивертикула латеральнее БСДК, схема; D — эндоскопическая картина. Дивертикул обозначен черными стрелками, БСДК — серыми стрелками

Fig. 1. Type I PD: A, B — locations of PD medial to the MDP, diagram; C — locations of the diverticulum lateral to the MDP, diagram; D — endoscopic picture. The diverticulum is indicated by black arrows, MDP — by gray arrows

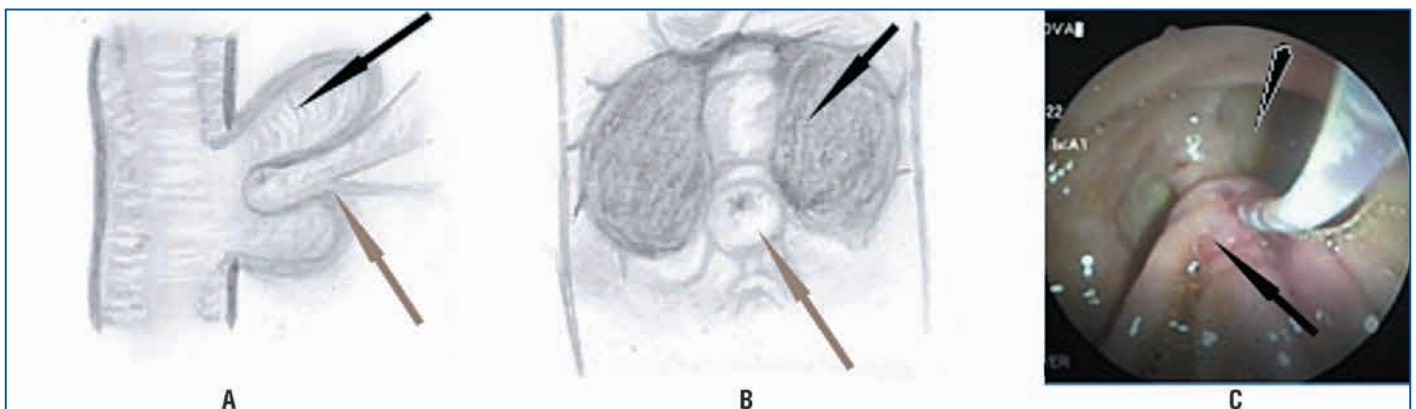


Рис. 2. ПД II типа: А — вид сбоку, схема; В — вид спереди, схема; С — эндоскопическая картина. Дивертикул обозначен черными стрелками, БСДК — серыми стрелками

Fig. 2. Type II PD: A — lateral view, diagram; B — anterior view, diagram; C — endoscopic picture. The diverticulum is indicated by black arrows, MDP — by gray arrows

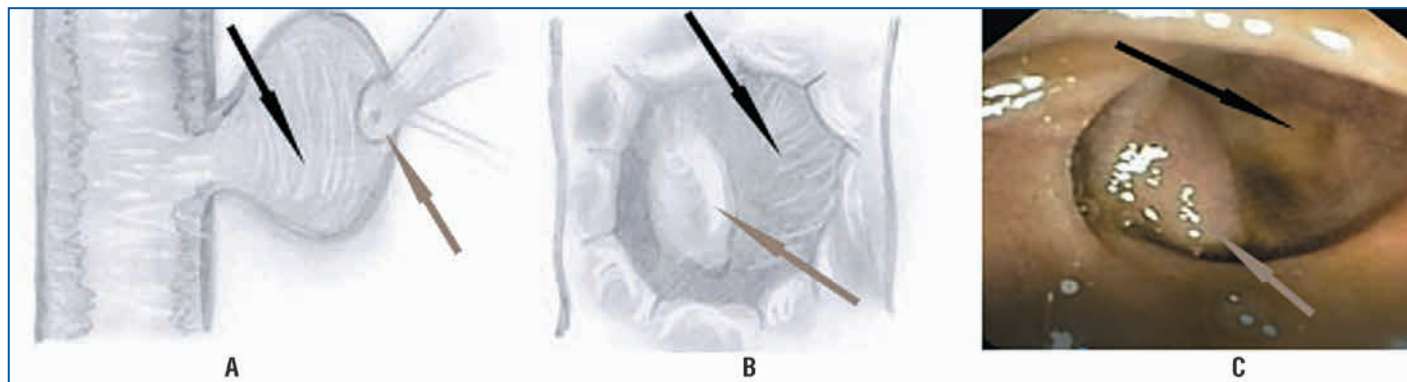


Рис. 3. Парапапиллярный дивертикул III типа: А — вид сбоку, схема; В — вид спереди, схема; С — эндоскопическая картина. Дивертикул обозначен черными стрелками, БСДК — серыми стрелками

Fig. 3. Type III PD: A — lateral view, diagram; B – anterior view, diagram. The diverticulum is indicated by black arrows, MDP — by gray arrows

на терминальный отдел холедоха определяли по разработанной в клинике методике. Одним из критериев компрессии служила визуализация протяженного (>2 см) контакта холедоха и дивертикула при визуализации расширения холедоха не далее дивертикулярной полости (рис. 4).

Статистическая обработка, анализ и представление данных проведены в соответствии с современными рекомендациями по статистическому анализу в научных публикациях, с использованием лицензионного пакета компьютерных программ MATLAB R2020a (9.8.0.1323502) (MathWork, США). Качественные показатели представлены как абсолютное число и доля (n (%)), количественные — как среднее и ошибка среднего ($M \pm m$). Принятый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с задачами исследования проанализированы результаты дуоденоскопии, ЭУС и эффективность транспапиллярных вмешательств в зависимости от типа взаиморасположения БСДК и дивертикула. Наиболее значимые и показательные результаты представлены в таблице.

Из таблицы следует, что пациенты с дивертикулами III типа (с интрадивертикулярным расположением сосочка) были достоверно старше ($p < 0,01$). Пациенты с дивертикулами II типа (типа «бабочки») по возрасту занимают промежуточное положение ($p < 0,05$). Средние размеры ПД III типа с интрадивертикулярным расположением сосочка были достоверно больше дивертикулов I типа. Это позволяет предположить, что с увеличением размера дивертикулярной полости происходит все большее относительное вовлечение сосочка в патологический процесс от его парадивертикулярного расположения при I типе до интрадивертикулярного при III типе. Согласно данным литературы среди механизмов этого процесса можно отметить изменения стенки ДПК в виде атрофии гладкой мускулатуры, а также повышение интрадуоденального давления [11, 20]. Также существуют данные о более высокой частоте стеноза БСДК при ПД [5, 13]. В настоящем исследовании стеноз БСДК достоверно чаще диагностировали в сочетании с дивертикулами III типа (26,0%). Стеноз приводил к дополнительному нарушению эвакуации желчи из холедоха. Об этом также свидетельствует и наибольший средний диаметр ОЖП в этой группе пациентов, который

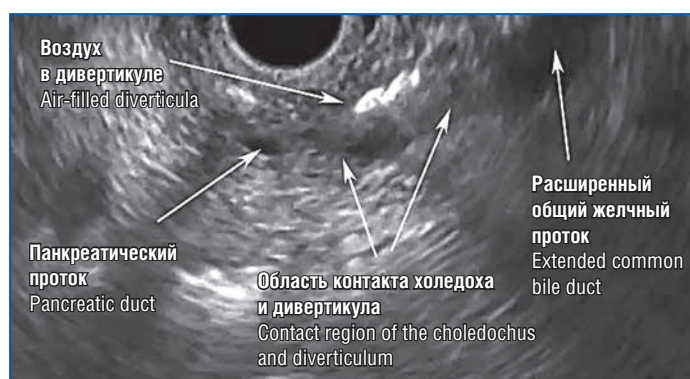


Рис. 4. Парапапиллярный дивертикул и область его контакта с терминальным отделом холедоха

Fig. 4. Peripapillary diverticulum and the region of its contact with the terminal choledochus

составил $1,8 \pm 0,22$ см. Холедохолитиаз одинаково часто встречался при всех типах дивертикулов — 33,9–43,6%, однако при интрадивертикулярном расположении БСДК доля конкрементов с «рыхлой» эхографической текстурой пигментного характера была достоверно выше и составляла 68,4% ($p < 0,01$). Такой холедохолитиаз чаще носит вторичный характер и связан с нарушением оттока желчи и/или восходящим инфицированием [5, 20].

Наличие ПД, безусловно, влияет на выбор метода лечения при заболеваниях, сопровождающихся желчной и/или панкреатической гипертензией. Транспапиллярные вмешательства выполнены у 217 пациентов. Показанием к эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) у 124 (57,1%) пациентов был холедохолитиаз, у 44 (20,3%) — стеноз БСДК, в том числе с распространением на терминальный отдел холедоха, у 49 (22,6%) — дивертикулярная компрессия терминального отдела холедоха. При этом у 27 (12,4%) пациентов с ПД показаниями к транспапиллярным вмешательствам было сочетание стеноза БСДК и холедохолитиаза с конкрементами различной экоструктуры. При безрезультатных попытках канюляции протоковой системы печени у 38 (17,5%) пациентов мы применили атипичную папиллосфинктеротомию с дополнением разреза классическим папиллотомом после получения доступа к билиарному тракту. Наибольшее количество атипичных папиллотомий (34,5%) выполняли при интрадивертикулярном расположении сосочка. У 9 (6,1%) пациентов с ПД I типа и у 10 (34,5%) — с ПД III типа ЭПСТ выполняли по тех-

Таблица. Анатомические особенности, диагностические характеристики и результаты хирургического лечения ПД
Table. Anatomical features, diagnostic characteristics and results of PD surgical treatment

Показатель / Indicator	Типы взаиморасположения БСДК и ПД Types of mutual arrangement of MDP and PD			P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
	I тип (n=195) Type I (n=195)	II тип (n=59) Type II (n=59)	III тип (n=50) Type I (n=50)			
Средний возраст, лет / Mean age, years	59,4±6,9	66,2±5,1	69,8±4,4	<0,01	<0,01	<0,05
Размеры дивертикулов, см / Diverticula size, cm	1,4±0,31	1,9±0,45	2,1±0,48	<0,1	<0,05	<0,1
Диаметр ОЖП, см / Diameter of the CBD, cm	1,1±0,12	1,4±0,24	1,8±0,22	<0,1	<0,05	<0,1
Холедохолитиаз, n (%) / Choledocholithiasis, n (%)	85 (43,6)	20 (33,9)	19 (38,0)	>0,1	>0,1	<0,01
из них конкременты с «рыхлой» эхографической структурой, n (%) / of these, calculus with a «loose» echographic structure, n (%)	39 (45,9)	12 (20,4)	13 (68,4)	>0,1	>0,1	<0,1
Эндосонографические признаки дивертикулярной компрессии терминального отдела холедоха, n (%) Endosonographic signs of diverticular compression in terminal choledochus, n (%)	35 (17,9)	9 (15,2)	5 (10,0)	>0,1	>0,1	>0,1
Стеноз БСДК без холедохолитиаза, n (%) Stenosis of the MDP without choledocholithiasis, n (%)	15 (7,7)	4 (6,8)	13 (26,0)	>0,1	<0,001	<0,001
Транспапиллярные вмешательства, n (%) Transpapillary interventions, n (%)	147 (75,4)	41 (69,5)	29 (58,0)	<0,01	<0,001	<0,05
Атипичные папиллотомии, n (%) / Atypical papillotomy, n (%)	20 (13,6)	8 (19,5)	10 (34,5)	>0,1	<0,001	<0,05
Применение рандеву-технологии, n (%) Application of rendezvous procedure, n (%)	9 (6,1)	-	10 (34,5)	-	<0,01	-
Неудачи ретроградной литоэкстракции, n (%) Failures of retrograde lithoextraction, n (%)	7 (5,6)	3 (2,4)	11 (8,8)	>0,1	<0,001	<0,01
Осложнения транспапиллярных вмешательств, n (%) Complications of transpapillary interventions, n (%)	2 (1,4)	2 (4,5)	2 (6,9)	-	-	-

нологии «рандеву» с использованием струны-направителя. У 21 (16,9%) пациента не удалось выполнить полную механическую литоэкстракцию по различным техническим причинам. С целью декомпрессии в 9 случаях проведено стентирование желчевыводящих протоков. В 11 (8,8%) случаях неэффективность литоэкстракции при интрадивертикулярном расположении БСДК была связана с несоответствием размеров конкрементов допустимому папиллотомному разрезу. Дальнейшая литоэкстракция выполнена с применением антеградных методик или при холедохолитотомии. В основном использовали механическую литолапаксию с извлечением фрагментов конкрементов, а также с низведением их в ДПК через папиллотомный разрез.

Осложнения транспапиллярных вмешательств учитывали, согласно классификации P.V. Cotton [21] и их тяжести. В 4 (1,8%) наблюдениях констатирован острый панкреатит (по 2 пациента с легкой и средней степенью тяжести течения), который купирован консервативно. В 2 (0,9%) случаях развилось кровотечение из папиллотомного разреза, остановленное с использованием инфльтрационного гемостаза. Перфораций ДПК не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость транспапиллярных вмешательств при ПД обусловлена как прямой компрессией дивертикулом терминального отдела холедоха, так и повышен-

ным камнеобразованием и высокой долей стенозов БСДК при ПД. ЭУС — высокоинформативный метод уточняющей диагностики при ПД, обеспечивающий возможность не только прямого визуального осмотра папиллярной зоны, но и ее непосредственного эхосканирования. Этот метод позволяет идентифицировать прямые признаки стеноза БСДК, оценить компрессирующее действие дивертикула, детализировать особенности взаиморасположения БСДК и дивертикула, а также осуществить прецизионную диагностику периапулярной патологии в целом. Использование ЭУС на начальном этапе диагностического поиска позволяет оптимизировать алгоритм диагностики и лечения, а также определить показания к транспапиллярным вмешательствам, обеспечив их рациональный выбор. Манипуляции на БСДК, расположенном интрадивертикулярно, сопровождаются наибольшими техническими сложностями и неудачами. При выполнении таких манипуляций необходимо предусмотреть возможность выполнения рандеву-технологий, малоинвазивных антеградных вмешательств либо отказаться от их выполнения в пользу лапаротомных вмешательств.

Литература / References

1. Алексейцев А.В., Мейлах Б.Л. Анализ эффективности инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи. Пермский медицинский журнал. 2016;33(3):36–42. DOI: 10.17816/pmj33336-42. [Alekseitsev A.V., Meilakh B.L. Efficiency of instrumental methods for differential diagnosis of mechanical jaundice. Perm medical journal. 2016;33(3):36–42 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj33336-42.

2. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С., Караева А.К. Лучевая навигация в диагностике обструктивных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020;8(1):37–46. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-37-46.
- [Medzhidov R.T., Sultanova R.S., Karaeva A.K. Radiation navigation in the diagnosis of obstructive diseases of the hepatopancreatodoudenal zone. Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal. 2020;8(1):37–46 (in Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-37-46.
3. Sousa M., Fernandes S., Proença L. et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography for dilation of common bile duct of indeterminate cause. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111(10):757–759. DOI: 10.17235/reed.2019.6278/2019.
4. Nikolaidis P., Hammond N.A., Day K. et al. Imaging features of benign and malignant ampullary and periampullary lesions. Radiographics. 2014;34(3):624–641. DOI: 10.1148/rg.343125191. PMID: 24819785.
5. Alzerwi N.A.N. Recurrent ascending cholangitis with acute pancreatitis and pancreatic atrophy caused by a juxtapapillary duodenal diverticulum: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2020;99(27):e21111. DOI: 10.1097/MD.0000000000002111.
6. Philip J., Cocieru A. Pancreatoduodenectomy in patient with perforated duodenal diverticulum and peritonitis: Case report. Int J Surg Case Rep. 2019;58:48–49. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.04.011.
7. Oukachbi N., Brouzes S. Management of complicated duodenal diverticula. J Visc Surg. 2013;150(3):173–179. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.04.006.
8. Carmona Agúndez M., López Guerra D., Fernández Pérez J., Blanco Fernández G. Lemmel's syndrome: Obstructive jaundice secondary to a duodenal diverticulum. Cir Esp. 2017;95(9):550–551 (in English, Spanish). DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.02.003.
9. Chen L., Xia L., Lu Y. et al. Influence of periampullary diverticulum on the occurrence of pancreaticobiliary diseases and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(1):105–111. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000744.
10. Loffeld R.J., Dekkers P.E.P. The impact of duodenal diverticuli and the execution of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Int Sch Res Notices. 2016;2016:5026289. DOI: 10.1155/2016/5026289.
11. Mohammad Alizadeh A.H., Afzali E.S., Shahnazi A. et al. ERCP features and outcome in patients with periampullary duodenal diverticulum. ISRN Gastroenterol. 2013;2013:217261. DOI: 10.1155/2013/217261.
12. Быков М.И., Порханов В.А. Возможности эндоскопической чреспапиллярной хирургии холедохолитиаза при дивертикулах папиллярной зоны двенадцатиперстной кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(10):30–35. DOI: 10.17116/hirurgia20151030-35.
- [Bykov M.I., Porkhanov V.A. Endoscopic transpapillary lithoextraction in case of parapapillary diverticulum. Pirogov Russian journal of surgery. 2015;(10):30–35 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20151030-35.
13. Старков Ю.Г., Стрекаловский В.П., Вишневецкий В.А., Григорян Р.С. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия при дивертикулах папиллярной области двенадцатиперстной кишки. Анналы хирургической гепатологии. 1999;4(2):32–37.
- [Starkov U.G., Strekalovsky V.P., Vishnevsky V.A., Grigorian R.S. Endoscopic papillosfincterotomy in cases of papillary diverticula of duodenum. Annals of HPB surgery. 1999;4(2):32–37 (in Russ.).
14. Pearl M.S., Hill M.C., Zeman R.K. CT findings in duodenal diverticulitis. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(4):W392–5. DOI: 10.2214/AJR.06.0215.
15. ЭУСбук. Руководство по эндоскопической ультрасонографии. Под ред. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. и др. М.: Практическая медицина; 2013.
- [EUS — Book. Manual endoscopic ultrasonography. Nechipai A.M., Orlov S.Y., Fedorov E.D. et al., eds. M.: Prakticheskaya meditsina; 2013 (in Russ.).
16. Котовский А.Е., Уржумцева Г.А., Глебов К.Г. и др. Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапапиллярном дивертикуле двенадцатиперстной кишки. Анналы хирургической гепатологии. 2009;14(1):68–74.
- [Kotovskiy A.E., Urzhumtseva G.A., Glebov K.G. et al. Diagnostic and therapeutic endoscopic interventions in parapapillary duodenal diverticula. Annals of HPB surgery. 2009;14(1):68–74 (in Russ.).
17. Jakubczyk E., Pazurek M., Mokrowiecka A. et al. The position of a duodenal diverticulum in the area of the major duodenal papilla and its potential clinical implications. Folia Morphol (Warsz). 2021;80(1):106–113. DOI: 10.5603/FM.a2020.0012.
18. Громова И.В., Кузовлев Н.Ф., Уржумцева Г.А. и др. Эндоскопические диагностические и лечебные вмешательства при парапапиллярных дивертикулах. Анналы хирургической гепатологии. 2000;5(1):109–113.
- [Gromova I.V., Kuzovlev N.F., Urzhumtseva G.A. et al. Endoscopic diagnostic and therapeutic interventions in periampullary diverticula. Annals of HPB surgery. 2000;5(1):109–113 (in Russ.).
19. Кузьмин-Крутецкий М.И., Сафоев М.И., Демко А.Е. и др. Технические аспекты диагностики и лечения осложненных форм ЖКБ у пациентов

- с парафатериальным дивертикулом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;4(152):66–70.
- [Kuzmin-Krutetsky M.I., Safoev M.I., Demko A.E. et al. Technical aspects of diagnostics and management of cholelithiasis with adverse events in patients with paravaterian diverticula. Experimental and clinical gastroenterology. 2018;4(152):66–70 (in Russ.).
20. Egawa N., Anjiki H., Takuma K., Kamisawa T. Juxtapapillary duodenal diverticula and pancreatobiliary disease. Dig Surg. 2010;27(2):105–109. DOI: 10.1159/000286520.
21. Cotton P.B., Lehman G., Vennes J. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc. 1991;37(3):383–393. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белозеров Владимир Анатольевич — к.м.н., врач отделения эндоскопии ОБУЗ «КОМКБ»; 305004, Россия, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а; ORCID iD 0000-0003-2028-746X.

Григорьев Николай Николаевич — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0002-6741-3358.

Прокопов Владимир Афанасьевич — к.м.н., заведующий отделением эндоскопии ОБУЗ «КОМКБ»; 305004, Россия, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а.

Белозерова Дарья Евгеньевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID iD 0009-0000-8506-0106.

Контактная информация: Белозеров Владимир Анатольевич, e-mail: B9102107495@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.04.2023.

Поступила после рецензирования 05.05.2023.

Принята в печать 31.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir A. Belozеров — C. Sc. (Med.), Doctor of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital; 45a, Sumskaya str., Kursk, 305007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2028-746X.

Nikolay N. Grigoriev — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6741-3358.

Vladimir A. Prokopov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital; 45a, Sumskaya str., Kursk, 305007, Russian Federation.

Darya E. Belozerova — 6th year student, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-8506-0106.

Contact information: Vladimir B. Belozеров, e-mail: B9102107495@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 11.04.2023.

Revised 05.05.2023.

Accepted 31.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4

Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний

В.В. Цуканов

ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются для лечения кислотозависимых заболеваний (КЗБ). Рабепразол является мощным ингибитором H^+/K^+ -АТФазы желудочной помпы и показан для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома Золлингера — Эллисона, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и для эрадикации *Helicobacter pylori* (в сочетании с антибиотиками), а также для лечения КЗБ, описанных в настоящей статье. Фармакокинетические и фармакодинамические данные показывают, что рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности с первого применения, которое сохраняется при повторном использовании. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Кроме того, рабепразол сохраняет высокую внутрижелудочную pH и достигает максимального подавления кислоты в 24 ч. Рабепразол характеризуется линейностью фармакокинетики, которая остается неизменной при почечной и печеночной недостаточности. Рабепразол выпускается в лекарственной форме «капсулы кишечнорастворимые» из-за нестабильности всех ИПП в кислой среде. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Рабепразол, как правило, хорошо переносится пациентами, безопасен, что позволяет широко использовать его в лечении КЗБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, антисекреторные препараты, рабепразол, эффективность, безопасность, целесообразность, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, гастропатия, диспепсия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цуканов В.В. Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):264–273. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4.

Rabeprazole in the treatment of acid-related disorders

V.V. Tsukanov

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Proton-pump inhibitors (PPIs) are widely used to treat acid-related disorders (ARD). Rabeprazole is a potent inhibitor of gastric H^+/K^+ -ATPase, and it is indicated for the treatment of gastroesophageal reflux disease, Zollinger-Ellison syndrome, gastric and duodenal ulcers and for *Helicobacter pylori* eradication (in combination with antibiotics), as well as for the treatment of ARD described in this article. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data show that rabeprazole provides a marked acid inhibition from the first administration, which persists with repeated use. Due to the predominantly non-enzymatic metabolism, rabeprazole has a lower interaction potential between drugs. Besides, rabeprazole maintains a high intragastric pH and achieves maximum acid inhibition in 24 hours. Rabeprazole is characterized by linearity of pharmacokinetics, which remains unchanged in renal and hepatic insufficiency. Rabeprazole is available in the dosage form of enteric capsules due to the PPIs instability in an acidic environment. Rabeprazole is generally well-tolerated by patients. Besides several minor side effects, rabeprazole is safe to be widely used in the treatment of ARD.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, antisecretory drugs, rabeprazole, efficacy, safety, expediency, acid-related disorders, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, gastropathy, dyspepsia.

FOR CITATION: Tsukanov V.V. Rabeprazole in the treatment of acid-related disorders. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):264–273 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-4.

ВВЕДЕНИЕ

Появление в клинической практике ингибиторов протонной помпы (ИПП) произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗБ). Фармакологическое подавление кислотности было настолько успешным в лечении язвенной болезни (ЯБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что плановые хирургические вмешательства при ЯБ были практически отменены, а антирефлюксные операции сегодня выполняются только у небольшого количества пациентов. Частота гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в значительной степени снизилась, несмотря на более широкое использование этих препаратов у стареющего населения [1].

Несмотря на то, что ИПП не являются «идеальными» антисекреторными препаратами [2] и разрабатываются новые препараты длительного действия с пролонгированным подавлением кислотности [3, 4], ИПП, несомненно, остаются наиболее эффективными, доступными в настоящее время препаратами и широко рекомендуются пациентам всех возрастных групп. Врачи все чаще назначают ИПП для длительного, иногда пожизненного применения, растет обеспокоенность по поводу потенциальных побочных эффектов, возникающих в результате такой длительной терапии [5, 6]. Вскоре после появления на рынке омепразола, первого ИПП, J.P. Galmiche [7] сообщил, что беспрецедентная клиническая эффективность ИПП приведет как пациентов, так и врачей к зависимости, что и произошло. Сегодня боль-

шинство пациентов принимают ИПП длительно, зачастую неопределенно долго [8], особенно пожилые [9]. За появлением на рынке воспроизведенных препаратов ИПП последовало увеличение количества назначений ИПП, связанных с пролонгированным лечением, например при ГЭРБ, с применением off-label и с заменой терапии (оригинального препарата на дженерик или другой оригинальный ИПП) [10]. Кроме того, поскольку ИПП (в дозе 10 мг) сегодня доступны без рецепта [11], пациенты могут иметь к ним свободный доступ в течение длительного периода времени, не обращаясь за медицинской помощью [12, 13].

Какие заболевания являются кислотозависимыми или осложняются на фоне секреции кислоты? На совещании, состоявшемся в Риме в начале 2015 г., Научный комитет определил следующие 13 клинически значимых КЗБ или состояний, в отношении которых врачи первичной медико-санитарной помощи и гастроэнтерологи не всегда уверены в том, как назначать ИПП и как выявлять злоупотребление лекарственными препаратами:

- ♦ ГЭРБ;
- ♦ эозинофильный эзофагит (ЭоЭ);
- ♦ эрадикация *Helicobacter pylori* (Hр) и ЯБ;
- ♦ синдром Золлингера — Эллисона (ЗЭС);
- ♦ профилактика стрессовых язв;
- ♦ диспепсия;
- ♦ НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные симптомы и гастропатия;
- ♦ использование кортикостероидов;
- ♦ антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- ♦ язвенное кровотечение;
- ♦ онкологические заболевания;
- ♦ цирроз печени;
- ♦ заболевания поджелудочной железы.

Каждая выбранная тема была закреплена за определенным экспертом, который проводил независимый систематический поиск соответствующей литературы с использованием баз данных Medline/PubMed, Embase и Cochrane. Результаты поиска были открытыми, при этом больше внимания уделялось систематическим обзорам и метаанализам (где они были доступны), представляющим наилучшие доказательства [14]. На взгляд автора статьи, можно было бы внести в вышеприведенный перечень КЗБ уточнение, не входящее в Киотскую классификацию гастритов [15], но имеющее место, например, в Международной классификации болезней (МКБ-10): острый геморрагический гастрит — острый (эрозивный) гастрит с геморрагиями; а также хронический гиперацидный (эрозивный) гастрит, вызванный Hр, которые также относятся к КЗБ.

Рабепразол является ИПП, он ковалентно связывается с протонной помпой париетальных клеток желудка (H^+/K^+ -АТФаза) и инактивирует ее. Это, в свою очередь, подавляет выработку кислоты и повышает рН внутри желудка. Все ИПП, будучи замещенными бензимидазолами, обладают одним и тем же антисекреторным механизмом: они активируются в секреторных канальцах париетальной клетки благодаря кислой окружающей среде. Протонированные молекулы претерпевают превращение в активное сульфенамидное соединение (стадия, лимитирующая скорость) и в этом состоянии образуют ковалентные ингибирующие дисульфидные связи с экспонированными на поверхности цистеинами активной H^+/K^+ -АТФазы париетальной клетки.

Следует отметить, что 5 основных доступных ИПП различаются по кислотоустойчивости, поскольку модифи-

цированные функциональные заместители в двухкольцевой структуре придают рабепразолу самый высокий рКа (~5,0, рН, при котором лекарственное средство становится протонированным на 50%), и, следовательно, молекула может активироваться при более высоких уровнях рН канальцевого пространства после еды) рабепразолу требуется 1,3 мин для полуактивации *in vitro* по сравнению с 2,0, 2,8 и 4,6 мин соответственно для лансопразола, омепразола и пантопразола. При рН 5,1 (рН натощак) период полувыведения ($t_{1/2}$) также является самым коротким для рабепразола по сравнению с $t_{1/2}$ для лансопразола, омепразола и пантопразола. Другие характеристики основных ИПП представлены в таблице.

Рабепразол выпускается в лекарственной форме «капсулы кишечнорастворимые» из-за нестабильности всех ИПП в кислой среде (на российском фармацевтическом рынке представлен препарат Ульблук®). После перорального приема он относительно быстро всасывается, так как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается между 2,8 и 5,1 ч после приема. Фармакокинетика молекулы является линейной в диапазоне 10–80 мг с общей биодоступностью 52%, наблюдаемой для 20 мг рабепразола. Рабепразол не имеет насыщаемого метаболизма первого прохождения и может абсорбироваться в высоких дозах. Ни антациды, ни пища не влияют на биодоступность молекулы, даже если прием пищи задерживает всасывание рабепразола в дозе 20 мг примерно на 1,7 ч и уменьшает кажущийся $t_{1/2}$ из-за вероятной задержки опорожнения желудка [18]. При повторном применении значительного накопления рабепразола не происходит, так как его $t_{1/2}$ составляет около 1 ч после однократного и 1,5 ч после многократного введения. Доза 20 мг рабепразола выводится примерно на 90% с мочой (тиоэфиркарбонный метаболит, глюкоронид и меркаптуровые метаболиты) и на 10% с калом [19].

С точки зрения элиминации рабепразол уникален. В то время как другие ИПП, такие как омепразол, лансопразол, эзомепразол и пантопразол, метаболизируются главным образом изоформой CYP2C19 в печени, рабепразол метаболизируется в основном неферментативным путем до тиоэфира рабепразола и, в гораздо меньшей степени, изоферментами цитохрома P450 CYP2C19 (деметилированный рабепразол) и CYP3A4 (рабепразол-сульфон). Известно, что существуют генетически обусловленные различия в активности этого фермента. Генотипы CYP2C19 подразделяются на 3 группы: быстрый экстенсивный метаболитизатор (RM), промежуточный метаболитизатор (IM) и слабый метаболитизатор (PM). Фармакокинетика и фармакодинамика ИПП зависят от статуса генотипа CYP2C19. Уровни ИПП в плазме и внутрижелудочный рН во время лечения ИПП были самыми низкими у RM, средними у IM и наиболее высокими у PM. Эти зависящие от генотипа CYP2C19 различия в фармакокинетике и фармакодинамике ИПП влияют на показатели лечения ГЭРБ и инфекции *H. pylori*. Для улучшения лечения дозы и схемы дозирования ИПП должны быть оптимизированы на основе статуса генотипа CYP2C19. Особый каталитический путь подразумевает, что рабепразол менее чувствителен к влиянию генетических полиморфизмов CYP2C19, что приводит к незначительному влиянию на его фармакокинетику и фармакодинамику [20]. В результате полиморфизма CYP2C19 выделяют большинство представителей европейской расы (60–70% гомозиготных активных метаболита-

Таблица. Сравнение фармакокинетических параметров ИПП после приема эквивалентных доз [16, 17]**Table.** Comparison of PPIs pharmacokinetic parameters after taking equivalent doses [16, 17]

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Омепразол 20 мг Omeprazole 20 mg	Лансопризол 30 мг Lansoprazole 30 mg	Рабепразол 20 мг Rabeprazole 20 mg	Пантопризол 40 мг Pantoprazole 40 mg	Эзомепразол 40 мг Esomeprazole 40 mg
pKa	4	3,9	5,1	3,2	4
Активация в канальце при pH 1,2, мин Activation in the tubule at pH 1.2, min	2,8	2,0	1,2	4,6	-
K50, мкМ / K50, μM	0,47	-	0,07	-	0,47
AUC, ммоль/ч / AUC, mmol/hour	3,11	5,01	2,12	11,11	4,32
V_{50%} с / V_{50%}, s	400	1100	90	1100	400
t_{1/2} при pH 5,1 — натощак, мин t _{1/2} at pH 5.1 — under fasting conditions, min	84	90	7,2	282	-
Биодоступность (однократный/ повторный прием) / Bioavailability (single/repeated administration)	35–40% / 65%	80–91% / 80–91%	77% / 77%	52% / 52%	50–64% / 89%
Метаболизм через систему цитохрома P450 Cytochrome P450 system metabolism	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Связь с белками Binding with proteins	95%	98–99%	98%	97%	97%

Примечание. pKa — pH, при котором препарат начинает действовать; K50 — концентрация препарата в секреторном канальце, при которой 50% протонных помп заблокировано, иллюстрирует большее сродство к рецепторам, а значит, наиболее полное ингибирование протонной помпы, продолжающееся 24 ч; AUC — площадь под кривой — график концентрация/время, отражает количество препарата в организме, возможность эффективного действия при наименьшей медикаментозной нагрузке, а значит, наибольшую безопасность рабепразола; V_{50%} — время, необходимое для 50% блокады H⁺/K⁺-АТФазы.

Note. pKa — pH at which the drug takes effect; K50 — drug concentration in the tubular secretion, at which 50% of proton pumps are blocked, illustrates a greater affinity to receptors, which means the most complete inhibition of the proton pump, lasting 24 hours; AUC — area under the curve — the concentration-time graph, reflects the drug content level in the body, the possibility of effective action with the lowest drug load, which means the greatest safety of rabeprazole; V_{50%} — time required for 50% blockade of H⁺/K⁺-ATPase.

торов, 28–36% гетерозиготных активных метаболитов (и 2,7–6,1% гомозиготных медленных метаболитов), у которых такие ИПП, как омепразол, эзомепразол, лансопризол и пантопризол могут быстро метаболизироваться и демонстрировать пониженную ингибирующую кислотную активность у лиц с интенсивным метаболизмом [20]. Это явление может определять эффект, при котором омепразол и эзомепразол ингибируют активность CYP2C19 через их сульфоновый метаболит и, следовательно, фактически аутоингибируют собственный метаболизм, что приводит к нелинейному увеличению уровня этих ИПП в крови после повторного приема. При приеме омепразола в дозе 20 мг AUC увеличивалась на 173%, а при приеме эзомепразола — на 190–265% в дозах 20 и 40 мг соответственно [21].

Преобладающий неферментативный путь метаболизма рабепразола (Ульблук®) также является причиной отсутствия межлекарственных взаимодействий между ним и другими препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP. Одновременное применение рабепразола не влияло на фармакокинетику теофиллина, диазепам, варфарина и фенитоина [22].

Фармакокинетический профиль рабепразола изменяется у пожилых людей (C_{max} увеличивается на 60%, а AUC удваивается после 7-дневного лечения рабепразолом в дозе

20 мг) и у пациентов с компенсированной печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени (C_{max} увеличивается на 50%, AUC удваивается после однократного приема рабепразола 20 мг). У пациентов с почечной недостаточностью (после приема рабепразола в дозе 20 мг на следующий день после гемодиализа и второй дозы после 2-недельного периода вымывания на диализе) коррекции дозы не требуется [23].

На моделях *in vivo* рабепразол подтвердил свое мощное и быстрое начало действия: в течение 5 мин воздействия рабепразола протонные помпы были почти максимально ингибированы. Та же цель была достигнута через 30 мин для лансопризола и омепразола, а пантопризол ингибировал помпы только на 50% к концу 50-минутного теста [24]. Таким образом, рабепразол натрия вызывает дозозависимое устойчивое ингибирование как базальной, так и пептонной секреции желудочного сока, стимулируемой пищей [25]. Известно, что антисекреторная активность ИПП позволяет прогнозировать их эффективность при КЗБ. Было показано, что заживление язвы двенадцатиперстной кишки коррелирует со временем выдержки внутрижелудочного pH>3 в течение 18–20 ч, в то время как заживление эрозивной ГЭРБ — с круглосуточным временем выдержки pH>4 [26]. M.P. Williams et al. [27] подтвердили полученные *in vivo* доказательства того, что ра-

рабепразол может достигать оптимального подавления кислотности с момента первого введения и может сохранять это преимущество в последующие дни терапии, что приводит к более высокому среднему 24-часовому внутрижелудочному pH и более длительному времени с $\text{pH} > 3$ и > 4 по сравнению с омепразолом.

D. Pantoflickova et al. [28] пришли к выводу, что более высокий pKa рабепразола может объяснять его основной антисекреторный эффект в течение первых 24 ч после введения дозы по сравнению с другими исследованными ИПП. Кроме того, рабепразол поддерживал $\text{pH} > 4$ более 8 ч — дольше, чем омепразол, лансопразол и пантопразол. Уменьшенная доза рабепразола (10 мг 1 р/сут) имела лучшую антисекреторную активность, чем омепразол 20 мг 1 р/сут или лансопразол 30 мг 1 р/сут, в исследовании, в котором анализировался процент времени $\text{pH} \geq 3$ в каждый из первых 3 дней терапии в течение 8 ч. В 1, 2 и 3-й дни показатель составлял 13,6, 35,3 и 62,8% для рабепразола в дозе 10 мг; 7,4, 13,6 и 26,6% для лансопразола 30 мг; и 6,1, 11,4 и 16,4% для омепразола 20 мг [29].

Ряд исследователей изучали случаи ночного прорыва желудочного сока, или ночного кислотного прорыва (НКП), который был определен как возникновение внутрижелудочного $\text{pH} < 4$ в течение не менее 1 ч 12-часового периода ночного сна при ГЭРБ у пациентов с симптомами ночного рефлюкса и задавались вопросом, связано ли это явление с недостаточной эффективностью ИПП в течение 24 ч? В 2003 г. N.D. Pehlivanov et al. [30] продемонстрировали, что рабепразол в дозе 20 мг, принимаемый утром или вечером, значительно сокращал среднюю продолжительность НКП по сравнению с исходным уровнем (4,1 ч для рабепразола утром и 3,4 ч для рабепразола вечером по сравнению с 7,8 ч для исходного уровня, $p < 0,05$).

Рабепразол демонстрировал также большую эффективность, чем ИПП первого поколения, в сокращении продолжительности НКП и, следовательно, увеличении ночной щелочной амплитуды (НЩА), которая определяется как возникновение резкого повышения внутрижелудочного $\text{pH} \geq 4-6$ после сна, в основном ранним утром. Пациенты с активной пептической язвой ($n=40$) были случайным образом распределены для однократного перорального приема 10 мг рабепразола, 20 мг омепразола или 40 мг пантопразола, внутрижелудочный pH у них контролировался за 1 ч до и через 24 ч после приема препарата. В группе рабепразола pH НКП был статистически выше, чем в других группах (1,84 против 1,15 и 1,10 соответственно для рабепразола против омепразола и пантопразола, $p < 0,01$). Рабепразол также продемонстрировал более длительное время НЩА (4,65 ч), чем омепразол (3,22 ч) и пантопразол (3,15 ч) ($p < 0,05$) [31].

Помимо своего антисекреторного действия рабепразол в дозе 20 мг значительно повышает содержание муцина и слизи в желудке как в исходном состоянии, так и при стимуляции пентагастрином: содержание муцина составило 0,82 мг/мл и 0,96 мг/мл соответственно для рабепразола против 0,58 мг/мл и 0,36 мг/мл соответственно для плацебо, $p < 0,05$) (содержание слизи 3,31 мг/мл и 3,36 мг/мл с рабепразолом против 2,28 мг/мл и 1,5 мг/мл с плацебо, $p < 0,05$), а также вязкость желудочного сока (24,4 мг/мл и 28,47 мг/мл с рабепразолом против 19,37 мг/мл и 19,20 мг/мл с плацебо, $p < 0,05$). Аналогичные данные были получены при одновременном применении рабепразола и напроксена в результате пря-

мого стимулирующего действия рабепразола на клетки слизистой оболочки желудка. У Hp-отрицательных добровольцев в условиях базальной стимуляции и стимуляции пентагастрином рабепразол увеличивал продукцию слизи на 47% ($p=0,003$) и 22%, а продукцию муцина — на 40% ($p=0,05$) и 67% ($p=0,003$) соответственно. Это уникальное фармакологическое свойство может иметь клиническое значение для защиты слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта [32, 33].

ПРИМЕНЕНИЕ ИПП ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЗБ ГЭРБ

На сегодняшний день ИПП представляют собой основу медикаментозного лечения пищеводных проявлений ГЭРБ. Однако их польза (если таковая имеется) при внепищеводных проявлениях ГЭРБ все еще остается неопределенной. Восьминедельная терапия стандартными (1 р/сут) дозами ИПП позволяет добиться излечения рефлюкс-эзофагита и облегчения симптомов более чем у 80% пациентов с типичными симптомами. Когда при постановке диагноза к отрицательному результату эндоскопии добавляется функциональное исследование, эффективность ИПП при ГЭРБ и неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) оказывается сопоставимой. Будучи хроническим рецидивирующим заболеванием, ГЭРБ (как и НЭРБ) требует длительного лечения ИПП, которое может быть непрерывным, прерывистым или по требованию [14]. Большое исследование, проведенное с участием 75 452 пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ, выявило, что 67,9% пациентов получали лансопразол, 30,3% — омепразол и только 1,8% — рабепразол. При этом пациенты, принимавшие рабепразол, имели более низкие затраты на лечение, связанные с ГЭРБ, меньше переходов на более высокие дозы препарата и меньшее количество таблеток, потребляемых в день, по сравнению с субъектами, получавшими лансопразол и омепразол [34]. В доступной литературе приведено большое количество данных о большей эффективности рабепразола по сравнению с другими ИПП в лечении ГЭРБ [35–49], в поддерживающей терапии по требованию и в профилактике рецидивов [50–55]. В некоторых исследованиях рассматривался вопрос о влиянии терапии ИПП на кислотность пищевода и экспозицию желчи в попытке оценить эффекты рабепразола при пищеводе Барретта [56–58]. В педиатрической практике рабепразол продемонстрировал высокую эффективность при ГЭРБ у детей от 1 года [59].

Терапия атипичных или внепищеводных проявлений ГЭРБ, хотя и считается актуальной проблемой гастроэнтерологии, изучена значительно меньше, чем лечение типичных проявлений. В частности, обычно отсутствуют прямые сравнения ИПП; например, в Кокрановском обзоре по терапии астмы, вызванной ГЭРБ, антисекреторными препаратами, все исследования ИПП были плацебо-контролируемыми [60]. Исследования рабепразола, проведенные при атипичных проявлениях ГЭРБ, включают лечение дисфагии, болей в груди, ларингита и вызванных ГЭРБ нарушений дыхания и сна; большинство из них являются открытыми и неконтролируемыми исследованиями. Сравнение эффективности рабепразола при дисфагии показало, что только облегчение симптомов изжоги высоко коррелирует с его назначением [61]. Лечение рабепразолом в дозе 20 мг/сут показало улучшение более чем на 20% пиковой скорости выдоха у 40% пациентов с астмой, также стра-

дающих ГЭРБ [62]. В открытом исследовании M. Kloroska et al. [63] предпринята попытка оценить эффективность 2-месячного приема 20 мг рабепразола пациентами с длительным анамнезом хронического идиопатического ларингита, но без типичных симптомов ГЭРБ. Был отмечен очень хороший терапевтический результат: охриплость и боль в глотке исчезли соответственно у 68,7 и 78,5% пациентов, а ларингеальные симптомы — у 50–80%. Другое исследование было проведено для оценки влияния подавления выброса желудочного сока рабепразолом на течение стенокардии и результаты нагрузочного теста на беговой дорожке у пациентов с ишемической болезнью сердца. В случаях стабильной стенокардии рабепразол в дозе 20 мг 2 р/сут значительно снижал частоту ангиноподобной боли в груди и улучшал результаты нагрузочного теста на беговой дорожке, что предполагает (по крайней мере — некоторую) связь данных симптомов с ГЭРБ [64].

Эозинофильный эзофагит

Ингибиторы протонной помпы считаются терапией первой линии при ЭоЭ. Терапия ИПП вызывает клинико-гистологическую ремиссию у половины пациентов с симптоматической эозинофилией пищевода. Другие эффективные альтернативы, такие как диета или местная терапия кортикостероидами, должны использоваться в качестве стратегий второй линии из-за долгосрочных опасений по поводу безопасности (местная стероидная терапия), ухудшения качества жизни и нарушения питания (диетические вмешательства). Тем не менее существует мало данных для руководства конкретными рекомендациями по дозировке и продолжительности терапии ИПП [65–67]. Необходимость продолжения монотерапии ИПП у пациентов с ЭоЭ остается предметом дискуссий. Решение этого вопроса должно зависеть от динамики симптомов, гистологических данных, а также от необходимости в дилатации пищевода [68].

Эрадикация *H. PYLORI* и заживление пептической язвы

Ингибиторы протонной помпы, в том числе и рабепразол (Ульблор®), проявляют несколько фармакологических эффектов, которых отводят место в схемах эрадикации, а именно [14]:

- ♦ оказывают прямое антибактериальное действие на *H. pylori*;
- ♦ повышая внутрижелудочный pH, позволяют микроорганизму достичь фазы роста и стать более чувствительным к антибиотикам, таким как амоксициллин и кларитромицин;
- ♦ повышают устойчивость к антибиотикам и их эффективность;
- ♦ уменьшая опорожнение желудка и вязкость слизи, увеличивают время пребывания в желудке и проникновение противомикробных препаратов в слизь.

Учитывая тот факт, что по этому вопросу опубликовано большое количество работ, мы также предоставим основные ссылки на них, без описания каждого исследования. Систематический обзор, проведенный J.P. Gisbert et al. [69], показал, что рабепразол обеспечивает аналогичные показатели эрадикации *H. pylori* по сравнению с омепразолом и лансопразолом при одновременном применении с низкими или высокими дозами антибиотиков (амоксициллин и кларитромицин). В дополнение к этому, как показано в вышеупомянутом обзоре, низкие дозы рабепразола

(10 мг 2 р/сут) были достаточными для эрадикации *H. pylori* при назначении двух антибиотиков. Эти результаты согласуются с данными F.D. Mario et al. [70]. В этом исследовании 94 Нр-позитивных пациента с диспепсическими симптомами были в равной степени рандомизированы в группы 7-дневного приема рабепразола 10 мг 2 р/сут или 20 мг 2 р/сут плюс кларитромицин 500 мг 2 р/сут и тинидазол 500 мг 2 р/сут. Дыхательный тест с мочевиной C¹³, проведенный через 2 мес. после окончания терапии, показал сопоставимую частоту эрадикации в двух группах: 89,3% для рабепразола 10 мг и 91,4% для рабепразола 20 мг. Аналогичные исследования проводились в разных научных центрах, ряд авторов опубликовали обзоры, подтверждая эффективность и преимущества рабепразола перед другими кислотосупрессивными средствами [71–85].

ИПП при других заболеваниях и состояниях

Синдром Золлингера — Эллисона. Ключом к успешному снижению продукции кислоты у пациентов с синдромом СЗЭ является коррекция режима дозирования ИПП в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Дозировка рабепразола у пациентов с патологическим гиперсекреторным состоянием зависит от индивидуальных особенностей пациента. Рекомендуемая пероральная начальная доза для взрослых составляет 60 мг 1 р/сут [86].

Диспепсия. Терапия ИПП как при необследованной, так и при функциональной диспепсии широко распространена. У пациентов с персистирующими симптомами диспепсии, несмотря на успешную эрадикацию, или у Нр-неинфицированных пациентов с эпигастральным болевым синдромом применяется краткосрочное 4–8-недельное лечение ИПП. Наконец, сопутствующая терапия ИПП показана пациентам с НПВП-ассоциированной диспепсией, также с целью предотвращения осложнений со стороны ЖКТ. R. Iwakiri et al. [87] провели исследование, названное SAMURAI, которое было направлено на оценку эффективности и зависимости «доза — ответ» рабепразола у японских пациентов с диспепсией в рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Частота купирования симптомов при приеме рабепразола в дозе 20 мг была значительно выше, чем в группе плацебо, в соответствии с опросником симптомов диспепсии (45,3% против 28,2%, $p=0,027$) и оценкой дневника симптомов (48,7% против 30,0%, $p=0,016$). На эффективность не влияли тип синдрома или статус *H. pylori*. Похожие результаты были получены еще в одном исследовании японских авторов [88]. В своем недавнем обзоре R. Sud et al. [89] проанализировали ряд исследований с участием более 3700 индийских пациентов с диспепсией. Диспепсия была более распространена у мужчин в возрастной группе 31 год — 50 лет. Пациенты, получавшие рабепразол, имели более высокий уровень приверженности лечению, удовлетворенность облегчением симптомов, отмечали удобство терапии и безопасность по сравнению с пациентами, принимавшими другие ИПП.

Симптомы и поражения, связанные с НПВП. Стандартные дозы ИПП показаны для пациентов, принимающих неселективные НПВП и имеющих риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (кровотечение и перфорация), а также для пациентов, получающих селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), у которых ранее был эпизод желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). У пациентов, получающих как неселективные, так

и селективные по ЦОГ-2 НПВП, терапия ИПП уменьшает симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, в частности диспепсию. М. Sugimoto et al. [90] изучали, вызывает ли аспирин повреждение слизистой оболочки пищевода, и может ли рабепразол предотвратить такие повреждения в отношении генотипов CYP2C19. При лечении аспирином повреждение слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 46,7% пациентов. Рабепразол значительно ингибировал секрецию кислоты независимо от генотипа CYP2C19 и снижал частоту связанных с аспирином повреждений пищевода и симптомов в зависимости от повышения pH. М. Nishino et al. [91] изучали, может ли повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином, иметь какую-либо связь с внутрижелудочным pH. Рабепразол эффективно предотвращал повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином ($p=0,001$ для рабепразола в дозе 10 мг и $p=0,005$ для рабепразола 40 мг). Y. Mizokami et al. [92] исследовали эффективность и безопасность рабепразола при одновременном применении с непрерывным приемом НПВП при лечении язвы. Частота эндоскопического излечения у 38 пациентов в группе анализа эффективности (эндоскопическая оценка) составила 71,1% (27/38), таким образом, была подтверждена лечебная эффективность рабепразола при НПВП-индуцированной язве на фоне постоянного приема НПВП.

Прием кортикостероидов. Терапия кортикостероидами не вызывает повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, но может увеличить риск поражений ЖКТ, связанный с применением НПВП. Таким образом, если у пациентов, получающих терапию кортикостероидами, нет ЯБ или они не получают сопутствующую терапию НПВП, защита слизистой оболочки с помощью ИПП обычно не показана [93].

Проведение антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии. Терапия ИПП в стандартных дозах рекомендуется для гастропротекции всем пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию, с повышенным риском ЖКК (возраст >65 лет или одновременное применение кортикостероидов, или антикоагулянтов, или ЯБ в анамнезе). Мониторинг международного нормализованного отношения необходим при начале или прекращении терапии ИПП у пациентов, принимающих антагонисты витамина К. У пациентов, получающих клопидогрел или антагонисты витамина К, рабепразол может быть предпочтительным выбором как не влияющий на печеночные ферменты CYP. Не доказано наличие взаимодействия между ИПП и новыми пероральными антикоагулянтами [94].

Язвенные кровотечения желудка и двенадцатиперстной кишки. Эндоскопия является основным методом лечения данной патологии. Однако терапия ИПП после эндоскопического гемостаза снижает риск повторного кровотечения, потребность в хирургическом вмешательстве и смертность у пациентов с высоким риском. Цель медикаментозной терапии кровоточащих язв традиционно заключается в поддержании устойчивого внутрижелудочного pH (>6), чтобы способствовать агрегации тромбоцитов, а также образованию и стабильности тромбов [95]. Действительно, функция тромбоцитов нарушается при низком pH [96], а пепсин способствует лизису сгустка при pH<5 [97]. N. Uedo et al. [98] провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование в онкологическом центре, изучая, может ли рабепразол более эффективно предотвращать кровотечения, чем циметидин, после разработанной мето-

дики эндоскопической подслизистой диссекции при раннем раке желудка. Многофакторный анализ показал, что рабепразол значительно лучше, чем циметидин, снижал риск кровотечения (скорректированное отношение рисков 0,47, 95% доверительный интервал 0,22–0,92, $p=0,028$).

Онкологические заболевания. Применение рабепразола может быть показано для лечения и/или профилактики возникших на фоне химиотерапии ГЭРБ, гастродуоденальных язв с сопутствующими симптомами, желудочно-кишечных мукозитов или дисфагии. Из-за небольшого количества или плохого качества доступных исследований доказательств, подтверждающих эти показания, мало [99, 100].

За последние годы у рабепразола выявлены противовоспалительные и противораковые эффекты. Рабепразол является мощным индуктором фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α), который способствует восстановлению сосудов и разрешению вызванного сепсисом воспалительного повреждения легких посредством эндотелиальной передачи сигналов HIF-1 α /FoxM1 (кодирующий ген). Таким образом, рабепразол — перспективный кандидат для эффективного лечения тяжелого сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [101]. Китайские исследователи показали, что рабепразол ингибирует пролиферацию клеток, воздействуя на опосредованный преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3 гексокиназы-2 (STAT3/НК2) метаболизма глюкозы в эпителиальных клетках желудка. Следовательно, воздействие на НК2 является альтернативной стратегией улучшения лечения пациентов с инфекцией *H. pylori* [102]. Т. Miyashita et al. [103] показали, что рабепразол защищал от развития рака пищевода в клинически значимой хирургической модели рефлюкса. Рабепразол требует дальнейшего изучения для возможного клинического применения в качестве химиопрофилактического средства. Рабепразол может снижать жизнеспособность клеток рака желудка человека путем инактивации сигнального пути общей внеклеточной регулируемой сигналом протеинкиназы 1/2 (ERK1/2). Результаты настоящего исследования демонстрируют, что рабепразол ингибирует жизнеспособность клеток рака желудка *in vitro* и может служить новым противоопухолевым средством [104].

Цирроз печени. Использование ИПП у пациентов с циррозом печени должно быть очень осторожным, так как нет никаких доказательств пользы, за исключением уменьшения пищеводных кровотечений после склеротерапии, лигирования или бандажирования варикозно-расширенных вен пищевода. Однако даже в этом случае доказательств защитной роли ИПП мало. Имеются также данные о том, что применение ИПП провоцирует развитие спонтанного бактериального перитонита. При использовании ИПП у пациентов с циррозом печени дозу следует уменьшить с учетом увеличенного периода их полувыведения. Коррекция дозы не требуется при применении именно рабепразола в дозе 20 мг 1 р/сут. Использование этого класса лекарств, похоже, больше связано с привычкой, чем с доказательствами, что в конечном итоге приводит к увеличению затрат на здравоохранение. Тем не менее использование ИПП связано со снижением смертности от всех причин у пациентов с ЖКК в анамнезе, что предполагает пользу при наличии соответствующих показаний [105, 106].

Заболевания поджелудочной железы. ИПП не влияют на клиническое течение острого панкреатита, продолжи-

тельность госпитализации и время до начала перорального приема или обезболивания, и, как следствие, они не рекомендуются рутинно в этой клинической ситуации. Однако их применение в качестве дополнения к заместительной ферментной терапии (ФЗТ) показано у больных хроническим панкреатитом (и другими заболеваниями, характеризующимися внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы), у которых имеется рефрактерная стеаторея к ФЗТ [107, 108].

Рабепразол, как правило, хорошо переносился в краткосрочных и долгосрочных исследованиях, и его переносимость в целом одинакова для доз 10 и 20 мг/сут [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеприведенного видно, что ИПП остаются ведущей доказательной терапией КЗБ, включая ГЭРБ, ЯБ, диспепсию, НПВП-индуцированную язву, инфекцию *H. pylori* и гиперсекреторные расстройства, такие как ЭОЭ. Соблюдение рекомендаций, основанных на доказательствах, представляет собой единственный рациональный подход к эффективной и безопасной терапии рабепразолом. На сегодняшний день рабепразол занимает ведущее место среди ИПП, предлагаемых на российском фармацевтическом рынке. Фармакокинетические и фармакодинамические данные показывают, что рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности с первого введения, которое сохраняется при повторном применении; это может привести к более быстрому началу облегчения симптомов у пациентов, такой вариант приема препарата особенно подходит, когда показаниями является длительное поддерживающее лечение ГЭРБ по требованию. Из-за преимущественно неферментативного метаболизма рабепразол имеет более низкий потенциал взаимодействия между лекарственными средствами. Рабепразол, как правило, хорошо переносится пациентами. Несколько лет назад на отечественном фармацевтическом рынке появился рабепразол с торговым наименованием Ульблор[®], капсулы кишечнорастворимые 10 мг, 20 мг. Все описанные выше эффекты рабепразола при терапии КЗБ присущи и данному препарату. Рабепразол является ведущим препаратом при лечении КЗБ. Следует особо отметить, что наличие на фармацевтическом рынке отечественного воспроизведенного препарата рабепразола (Ульблор[®]), экономически более доступного по сравнению с препаратами зарубежного производства, повышает доступность медикаментозного лечения для пациентов с КЗБ. ▲

Литература / References

- Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2006;24(1-2):11–46. DOI: 10.1159/000091298.
- Hunt R.H. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 3):10–19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02715.x.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):677–684. DOI: 10.1016/j.coph.2008.09.004.
- Hunt R.H., Scarpignato C. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs): are they finally ready for prime time in acid-related disease? *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(10):e119. DOI: 10.1038/ctg.2015.39.
- Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs*. 2012;72(4):437–445. DOI: 10.2165/11599320-000000000-00000.
- Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: A European perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085–1086. DOI: 10.1038/ajg.2016.166.
- Galmiche J.P. Traitement de l'oesophagite de reflux par les inhibiteurs de pompe à protons: de l'efficacité à la dépendance. *Hépatogastro Oncol Digest*. 1995;2:215–219.
- Boath E.H., Blenkinsopp A. The rise and rise of proton pump inhibitor drugs: patients' perspectives. *Soc Sci Med*. 1997;45(10):1571–1579. DOI: 10.1016/S0277-9536(97)00094-4.
- Pottegård A., Broe A., Hallas J. et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):671–678. DOI: 10.1177/1756283X16650156.
- Cammarota S., Bruzzese D., Sarnelli G. et al. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(10):1068–1078. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02696.x.
- Inadomi J.M., Fendrick A.M. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(3):208–215. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00717-7.
- Haag S., Andrews J.M., Katelaris P.H. et al. Management of reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: issues and proposed guidelines. *Digestion*. 2009;80(4):226–234. DOI: 10.1159/000235953.
- Boardman H.F., Delaney B.C., Haag S. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1309–1318. DOI: 10.1185/03007995.2015.1047745.
- Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
- 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.
- Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю., Воложанина Л.Г. Клиническая эффективность рабепразола. *Медицинский алфавит*. 2017;1(9):40–45. [Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S., Grachyova T.Yu., Vologzhanina L.G. Clinical efficacy of rabeprazole. *Medical alphabet*. 2017;1(9):40–45 (in Russ.).]
- Swan S.K., Hoyumpa A.M., Merritt G.J. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 3:11–17. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00020.x.
- Thjodleifsson B. Review of rabeprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(1):137–149. DOI: 10.1517/14656566.5.1.137.
- Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005;20(3):153–167. DOI: 10.2133/dmpk.20.153.
- McCull K.E., Kennerley P. Proton pump inhibitors — differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver Dis*. 2021;34(7):461–467. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80102-5.
- Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 3:27–36. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x.
- Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie*. 2002;57(9):595–601.
- Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–22446. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438.
- Ohning G.V., Walsh J.H., Pisegna J.R. et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1109–1114. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01573.x.
- Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990;99(2):345–351. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91015-x.
- Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., Pounder R.E. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(11):1079–1089. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00418.x.

28. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1507–1514. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x.
29. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1811–1817. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01348.x.
30. Pehlivanov N.D., Olyae M., Sarosiek I., McCallum R.W. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):883–890. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01776.x.
31. Luo J.Y., Niu C.Y., Wang X.Q. et al. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2583–2586. DOI: 10.3748/wjg.v9.i11.2583.
32. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):322–328. DOI: 10.1023/a:1021983611768.
33. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):357–365. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3.
34. Hall J., Dodd S., Durkin M., Sloan S. Impact of proton pump inhibitor utilization patterns on gastroesophageal reflux disease-related costs. *Manag Care.* 2002;11(7 Suppl):14–18.
35. Gardner J.D., Gallo-Torres H., Sloan S. et al. The basis for the decreased response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):891–905. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01777.x.
36. Miner P.Jr., Orr W., Filippone J. et al. Rabeprazole in nonerosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1332–1339. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x.
37. Damiano A., Siddique R., Xu X. et al. Reductions in symptom distress reported by patients with moderately severe, nonerosive gastroesophageal reflux disease treated with rabeprazole. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):657–662. DOI: 10.1023/a:1022812103923.
38. Kahrilas P.J., Miner P., Johanson J. et al. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2009–2018. DOI: 10.1007/s10620-005-3000-3.
39. Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L. et al. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World J Gastroenterol.* 2005;11(20):3091–3098. DOI: 10.3748/wjg.v11.i20.3091.
40. Bour B., Staub J.L., Chousterman M. et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):805–812. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02413.x.
41. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R. et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):445–454. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01181.x.
42. Adachi K., Hashimoto T., Hamamoto N. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(12):1392–1398. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03190.x.
43. Pace F., Annese V., Prada A. et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomized, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):741–750. DOI: 10.1016/j.dld.2005.04.026.
44. Archimandritis A.J., Nikolopoulou V., Kouklakis G. et al. Effects of rabeprazole on early symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease: the Hellenic Rabeprazole Study Group surveillance study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(4):603–610. DOI: 10.1185/030079905X41444.
45. Kinoshita Y., Hongo M.; Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):522–530. DOI: 10.1038/ajg.2012.19.
46. Kinoshita Y., Kato M., Fujishiro M. et al. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):834–844. DOI: 10.1007/s00535-017-1417-z.
47. Fujimoto K., Hongo M.; Maintenance Study Group. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis. *Intern Med.* 2011;50(3):179–188. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4238.
48. Xia X.M., Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:327571. DOI: 10.1155/2013/327571.
49. Adachi K., Hashimoto T., Hamamoto N. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(12):1392–1398. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03190.x.
50. Pace F., Pallotta S., Bianchi Porro G. On-demand proton pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2002;34(12):870–877. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80259-6.
51. Inamori M., Togawa J., Takahashi K. et al. Comparison of the effect on intragastric pH of a single dose of omeprazole or rabeprazole: which is suitable for on-demand therapy? *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(9):1034–1038. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03126.x.
52. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):181–188. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01999.x.
53. Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Hahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(8):889–897. DOI: 10.1097/00042737-200012080-00008.
54. Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C. et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci.* 2000;45(5):845–853. DOI: 10.1023/a:1005548318996.
55. Dean B.B., Siddique R.M., Yamashita B.D. et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibitors for maintenance therapy of erosive reflux esophagitis. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(14):1338–1346. DOI: 10.1093/ajhp/58.14.1338.
56. Gerson L.B., Shetler K., Triadafilopoulos G. Control of intra-oesophageal and intra-gastric pH with proton pump inhibitors in patients with Barrett's oesophagus. *Dig Liver Dis.* 2005;37(9):651–658. DOI: 10.1016/j.dld.2005.04.013.
57. Johnston M.H., Eastone J.A., Horwhat J.D. et al. Cryoablation of Barrett's esophagus: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(6):842–848. DOI: 10.1016/j.gie.2005.05.008.
58. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD004823. DOI: 10.1002/14651858.CD004823.pub4.
59. Haddad I., Kierkus J., Tron E. et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(6):798–807. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a4e718.
60. 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.
61. Oda K., Iwakiri R., Hara M. et al. Dysphagia associated with gastroesophageal reflux disease is improved by proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci.* 2005;50(10):1921–1926. DOI: 10.1007/s10620-005-2962-5.
62. Tsugeno H., Mizuno M., Fujiki S. et al. A proton-pump inhibitor, rabeprazole, improves ventilatory function in patients with asthma associated with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(5):456–461. DOI: 10.1080/00365520310002490.
63. Kłopotcka M., Sinkiewicz A., Budzyński J. et al. Improvement in clinical course and laryngeal appearance in selected patients with chronic laryngitis after eight weeks of therapy with rabeprazole. *Med Sci Monit.* 2004;10(10):PI115–PI118.
64. Swiatkowski M., Budzyński J., Kłopotcka M. et al. Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):CR524–CR529.

65. Molina-Infante J, Bredenoord A.J., Cheng E. et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):524–531. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310991.
66. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679–692; quiz 693. DOI: 10.1038/ajg.2013.71.
67. Lucendo A.J., Arias Á., Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13–22.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041.
68. Cheng E. Proton pump inhibitors for eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(4):416–420. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835fb50e.
69. Gisbert J.P., Khorrani S., Calvet X., Pajares J.M. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(6):751–764. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01450.x.
70. Mario F.D., Dal Bo N., Aragona G. et al. Rabeprazole in a one-week eradication therapy of *Helicobacter pylori*: comparison of different dosages. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(7):783–786. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03035.x.
71. Gambaro C., Bilardi C., Dulbecco P. et al. Comparable *Helicobacter pylori* eradication rates obtained with 4- and 7-day rabeprazole-based triple therapy: a preliminary study. *Dig Liver Dis*. 2003;35(11):763–767. DOI: 10.1016/s1590-8658(03)00458-4.
72. Yang K.C., Wang G.M., Chen J.H. et al. Comparison of rabeprazole-based four- and seven-day triple therapy and omeprazole-based seven-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *J Formos Med Assoc*. 2003;102(12):857–862.
73. Giannini E.G., Bilardi C., Dulbecco P. et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):281–287. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02756.x.
74. Wang H.H., Chou J.W., Liao K.F. et al. One-year follow-up study of *Helicobacter pylori* eradication rate with ¹³C-urea breath test after 3-d and 7-d rabeprazole-based triple therapy. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1680–1984. DOI: 10.3748/wjg.v11.i11.1680.
75. Vakil N., Lanza F., Schwartz H., Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):99–107. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02029.x.
76. Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(2):259–264. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01406.x.
77. Gisbert J.P., Pajares J.M. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):795–804. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02418.x.
78. Ando T., Kato H., Sugimoto N. et al. A comparative study on endoscopic ulcer healing of omeprazole versus rabeprazole with respect to CYP2C19 genotypic differences. *Dig Dis Sci*. 2005;50(9):1625–1631. DOI: 10.1007/s10620-005-2907-z.
79. Ji S., Kim H.S., Kim J.W. et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1381–1387. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04314.x.
80. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H. et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter*. 2010;15(4):265–272. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00761.x.
81. Viola M.J., Kondaveti S. To Compare the Safety and Efficacy of Three different, Proton Pump Inhibitors Omeprazole, Esomeprazole and Rabeprazole in a Triple Drug Regimen in Patients with Peptic Ulcer Disease in the Eradication of *H. Pylori* Infection. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*. 2015;2(13):2007–2026. DOI: 10.18410/jebmh/2015/285.
82. Sapmaz F., Kalkan I.H., Atasoy P. et al. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(4):e393–e398. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000316.
83. Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В., Шульпекова Ю.О. Рабепразол в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии. *Медицинский совет*. 2018;12:70–76. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-12-70-76.
- [Rusyayev V.Yu., Sheptulin D.A., Shulpekova N.V., Shulpekova Yu.O. Rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer disease and functional dyspepsia. *Meditsinskiy sovet*. 2018;12:70–76 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-12-70-76.
84. Gu L., Li S., He Y. et al. Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line *Helicobacter pylori* therapy in clinical practice: A pilot study. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12594. DOI: 10.1111/hel.12594.
85. Nguyen L.T., Nguyen V.B., Tran T.V. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Based on Rabeprazole–Bismuth–Tetracycline–Tinidazole Regimen in Vietnamese Patients with Duodenal Ulcers. *Gastroenterology Insights*. 2022;13(4):365–376. DOI: 10.3390/gastroint13040036.
86. Morocutti A., Merrouche M., Bjaaland T. et al. An open-label study of rabeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1439–1444. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03137.x.
87. Iwakiri R., Tominaga K., Furuta K. et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):729–740. DOI: 10.1111/apt.12444.
88. Yap P.R., Mahadeva S., Goh K.L. Commentary: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1321–1322. DOI: 10.1111/apt.12497.
89. Sud R., Pebbili K.K., Desai S.A. et al. Dyspepsia — The Indian perspective: A cross sectional study on demographics and treatment patterns of Dyspepsia from across India (Power 1.0 study). *J Assoc Physicians India*. 2023;71(4):36–43. DOI: 10.5005/japi-11001-0231.
90. Sugimoto M., Nishino M., Kodaira C. et al. Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(3):320–330. DOI: 10.1177/0091270009344983.
91. Nishino M., Sugimoto M., Kodaira C. et al. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1627–1636. DOI: 10.1007/s10620-009-0920-3.
92. Mizokami Y. Efficacy and safety of rabeprazole in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcer in Japan. *World J Gastroenterol*. 2009;15(40):5097–5102. DOI: 10.3748/wjg.15.5097.
93. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
94. Плотникова Е.Ю., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Гуляева Е.Н. Гастроинтестинальные кровотечения на фоне приема антикоагулянтов: риск возникновения, профилактика и лечение. *Терапия*. 2020;7:43–53. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.43-53.
- [Plotnikova Ye.Yu., Isakov L.K., Sin'kova M.N., Gulyayeva Ye.N. Gastrointestinal bleeding against the background of taking anticoagulant drugs: risk of occurrence, prevention and treatment. *Therapy*. 2020;7:43–53 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.43-53.
95. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000;(232):10–20. PMID: 11232484.
96. Green F.W. Jr, Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978;74(1):38–43. PMID: 21830.
97. Patchett S.E., Enright H., Afdhal N. et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut*. 1989;30(12):1704–1707. DOI: 10.1136/gut.30.12.1704.
98. Uedo N., Takeuchi Y., Yamada T. et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1610–1616. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01197.x.
99. Hopkins A.M., Kichenadasse G., McKinnon R.A. et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. *Br J Cancer*. 2022;126(1):42–47. DOI: 10.1038/s41416-021-01606-4.

100. Mehta D.R., Maseeh A. Prevention of acid aspiration during surgery for cancer using I.V. rabeprazole. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):8275–8275. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8275.
101. Evans C.E., Peng Y., Zhu M.M. et al. Rabeprazole Promotes Vascular Repair and Resolution of Sepsis-Induced Inflammatory Lung Injury through HIF-1 α . *Cells*. 2022;11(9):1425. DOI: 10.3390/cells11091425.
102. Zhou Y., Chen S., Yang F. et al. Rabeprazole suppresses cell proliferation in gastric epithelial cells by targeting STAT3-mediated glycolysis. *Biochem Pharmacol*. 2021;188:114525. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114525.
103. Miyashita T., Shah F.A., Marti G.P. et al. Rabeprazole Impedes the Development of Reflux-Induced Esophageal Cancer in a Surgical Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1309–1314. DOI: 10.1007/s10620-010-1465-1.
104. Gu M., Zhang Y., Zhou X. et al. Rabeprazole exhibits antiproliferative effects on human gastric cancer cell lines. *Oncol Lett*. 2014;8(4):1739–1744. DOI: 10.3892/ol.2014.2354.
105. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M. et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol*. 2008;14(19):2980–2985. DOI: 10.3748/wjg.14.2980.
106. Mahmud N., Serper M., Taddei T.H., Kaplan D.E. The Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):257–269.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.052.
107. Sablin O.A., Ratnikov V.A., Butenko E.V., Pakhomova I.G. Klinicheskie aspekty primeneniia parieta v terapii khronicheskogo pankreatita [Clinical aspects of using pariet in treating chronic pancreatitis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002;(5):73–76, 129 (in Russ.). PMID: 12619583.
108. Yamawaki H., Futagami S., Kaneko K., Agawa S. et al. Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. *Digestion*. 2019;99(4):283–292. DOI: 10.1159/000492813.
109. Baldwin C.M., Keam S.J. Rabeprazole. *Drugs*. 2009;69:1373–1401. DOI: 10.2165/00003495-200969100-00007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Цуканов Владислав Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

Контактная информация: Цуканов Владислав Владимирович, e-mail: gastro@imprn.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.04.2023.

Поступила после рецензирования 28.04.2023.

Принята в печать 24.05.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9980-2294.

Contact information: Vladislav V. Tsukanov, e-mail: gastro@imprn.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 07.04.2023.

Revised 28.04.2023.

Accepted 24.05.2023.

УЛЬБЛОК – ГАСТРИТ И ЯЗВУ В БЛОК!



Современный антисекреторный препарат с удобной схемой применения и минимальным лекарственным взаимодействием

- Принимается 1 раз в день и действует до 48 часов¹
- Снимает симптомы повышенной кислотности после первого приема²
- Метаболизм рабепразола происходит по «неферментному пути», таким образом риск лекарственных взаимодействий минимален³
- Подходит как для длительной терапии, так и для приема по требованию

10 МГ

20 МГ



28 КАПСУЛ

Рабепразол

Ингибитор протонной помпы

1. Инструкция по медицинскому применению РУ ЛП-005111 от 13.12.2021
2. Pantoflickova D, Dorta G, Ravi M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15; 17(12): 1507-14.
3. Wedemeyer R-S, Blime H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf* 2014; 37 (4): 201-211

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5

Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции

М.Ф. Осипенко¹, Е.А. Жук¹, В.П. Дробышева¹, Н.В. Литвинова¹, М.А. Ливзан², О.В. Гаус²¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Эрадикационная терапия занимает ключевое место в лечении *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированных заболеваний. Присутствие HP в организме человека может влиять на состав кишечной микробиоты несколькими путями, включая прямое влияние инфекции или воздействие режимов эрадикации HP. В качестве одной из мер повышения эффективности эрадикационной терапии и снижения вероятности формирования антибиотико-ассоциированных расстройств сегодня рассматривается стратегия модуляции микробиома пищеварительного тракта. В публикации рассмотрены вопросы влияния HP на микробиоту как желудка, так и кишечника, подходы к пробиотической коррекции в условиях инфицирования HP и проведения эрадикационной терапии. Пробиотики оказывают деструктивное действие на биопленку, образованную HP, а ее разрушение может повысить эффективность антибактериальной терапии. Наиболее рациональной является схема назначения пробиотиков перед и во время эрадикации или по крайней мере на протяжении не менее 2 нед. При этом пробиотики должны включать разнообразные бактериальные штаммы с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*, микробиота, эрадикационная терапия, пробиотики, пробиотическая коррекция, антибиотико-ассоциированные расстройства, инулин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Дробышева В.П., Литвинова Н.В., Ливзан М.А., Гаус О.В. Место пробиотиков в эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):274–282. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.

Probiotics in the *Helicobacter pylori* eradication therapy

M.F. Osipenko¹, E.A. Zhuk¹, V.P. Drobysheva¹, N.V. Litvinova¹, M.A. Livzan², O.V. Gaus²¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Eradication therapy occupies a key place in the treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infections. The presence of HP in the human body can affect the composition of gut microbiota in several ways, including the direct effect of infection or as a consequence of HP eradication regimes. Nowadays, one of the measures to increase the eradication therapy efficacy and reduce the probability of antibiotic-associated disorders is the strategy of gut microbiome modulation. The article discusses the HP effects on the gut microbiota, methods for probiotic correction in conditions of HP infection and eradication therapy. Probiotics have a destructive effect on the biofilm formed by HP, and its destruction can increase the efficacy of antibacterial therapy. The most rational regimen is the administration of probiotics before and during eradication, or at least for two weeks. At the same time, probiotics should include a variety of bacterial strains with proven efficacy and a high safety profile.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*, microbiota, eradication therapy, probiotics, probiotic correction, antibiotic-associated disorders, inulin.

FOR CITATION: Osipenko M.F., Zhuk E.A., Drobysheva V.P., Litvinova N.V., Livzan M.A., Gaus O.V. Probiotics in the *Helicobacter pylori* eradication therapy. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):274–282 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-5.

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 г. 41 эксперт из 29 стран мира проанализировал последние данные по распространенности инфекции *Helicobacter pylori* (HP), методах ее диагностики, ассоциации с микробиотой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В соответствии с рекомендациями консенсуса, HP-ассоциированный гастрит рассматривается сегодня как инфекционное заболевание и включен в новую Международную классификацию болезней 11 пересмотра (МКБ-11) в качестве самостоятельной нозологической единицы, что предполагает лечение всех пациентов, инфицированных HP. Лечение HP осложняется постоянно растущей резистент-

ностью к антибиотикам, поэтому требуется тщательный выбор терапии первой линии и терапии спасения.

Общепринятая эрадикационная терапия включает ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальные препараты в полных терапевтических дозах [2], что может сопровождаться развитием побочных эффектов, снижающих качество жизни пациентов и зачастую вынуждающих их прекратить терапию [3]. В связи с этим не прекращается поиск возможностей повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты лечения. Одним из таких подходов является использование препаратов, влияющих на микробиоту ЖКТ [4], прежде всего пробиотиков.

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками понимаются живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [5]. Кроме пробиотиков принято выделять также синбиотики и метабиотики (постбиотики). Синбиотики представляют собой смесь, содержащую живые микроорганизмы и субстрат(ы), избирательно используемые микроорганизмами-хозяевами, которые приносят пользу здоровью хозяина. Существует два типа синбиотиков:

- ♦ комплементарные (микроорганизмы не потребляют содержащийся в продукте субстрат, последний может способствовать росту других бактерий, населяющих пищеварительный тракт хозяина);

- ♦ синергические (субстрат используется для усиления роста и потенцирования оздоровительного эффекта имеющихся в составе продукта живых микроорганизмов).

В состав метабиотиков (постбиотики) входят неживые микроорганизмы и/или их компоненты, которые оказывают благотворное влияние на здоровье хозяина.

История изучения возможности применения пробиотиков с целью профилактики и лечения различных заболеваний насчитывает более века, и по-прежнему данный вопрос вызывает большой интерес научного сообщества. В июне 2023 г. по запросу комбинации ключевых слов «пробиотики и НР» в PubMed было обнаружено более 6 тыс. статей, что также подчеркивает актуальность обозначенной проблемы.

Прежде всего рассмотрим изменения микробиома пищеварительного тракта в условиях НР-инфицирования.

Влияние НР на микробиоту желудка

Хотя ранее человеческий желудок считался биологической нишей с крайне низкой вероятностью роста бактерий, позже было продемонстрировано, что он заселен сложным микробным сообществом [6]. Наиболее значимыми типами являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, в то время как наиболее важными зарегистрированными родами являются *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Haemophilus* [7]. Кроме того, микробиота желудка, обнаруженная в биоптатах слизистой оболочки желудка, отличается от микробиоты в желудочном соке, что свидетельствует о наличии уникальной микробиоты слизистой оболочки [8].

Связь между НР и микробиотой желудка может быть опосредована несколькими механизмами, такими как факторы вирулентности, изменение кислотности желудка, иммунные реакции хозяина и конкуренция [9].

Колонизация слизистой оболочки желудка НР ассоциирована с его последующим доминированием с долей 40–90% состава желудочной микробиоты [10, 11]. Следовательно, присутствие НР приводит к значительному снижению α -разнообразия в желудке. В целом у НР-положительных субъектов наблюдается повышенное количество *Proteobacteria*, вероятно, из-за вклада самой НР, в то время как количество *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Firmicutes* снижается [12]. В исследовании, проведенном D. Wang et al. [13], некоторые виды, такие как *Stenotrophomonas maltophilia*, неклассифицированный *Chryseobacterium*, неклассифицированный *Pedobacter*, неклассифицированный *Stenotrophomonas*, неклассифици-

рованные *Variovorax* и *Pseudomonas stutzeri*, были связаны с наличием инфекции НР.

Имеются также данные о влиянии НР на микробиоту желудка у детей. В когорте из 122 детей с симптомами диспепсии, у 57 из которых была диагностирована инфекция НР, проведен анализ микробиоты в биоптатах слизистой оболочки желудка [14]. Авторы отметили, что в группе НР-инфицированных пациентов микробиота характеризовалась более низким бактериальным разнообразием (показатель α -разнообразия) и по составу значительно отличалась от такового у неинфицированных пациентов (показатель β -разнообразия). У НР-положительных пациентов относительная численность *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gemmatimonadetes* и *Verrucomicrobia* была значительно снижена по сравнению с НР-негативными лицами. Кроме того, на уровне рода *Achromobacter*, *Devosia*, *Halomonas*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Sphingopyxis* и *Stenotrophomonas* были более многочисленны в НР-отрицательной группе, тогда как только *Helicobacter* был более распространен в НР-положительной группе. Относительная распространенность рода *Helicobacter* значительно отличалась среди НР-положительных пациентов с уровнем от 2,19 до 80,98%.

Описано также, что при прогрессировании хронического гастрита от атрофии до кишечной метаплазии, дисплазии и аденокарциномы желудка происходит накопление *Escherichia*, *Shigella* и *Burkholderia*, относящихся к роду *Proteobacteria*; *Lachnospiraceae*, *Streptococcus* и *Veillonella* из рода *Firmicutes* и *Prevotella* из рода *Bacteroidetes* [15]. То есть при прогрессировании хронического гастрита микробиота ЖКТ претерпевает существенные изменения количественных и качественных характеристик [16].

Выявленные закономерности позволяют обосновать целесообразность включения пробиотиков в качестве дополнительного компонента эрадикационной терапии. Модуляция микробиоты в развитии заболеваний желудка представлена на рисунке 1.

Влияние НР на микробиоту кишечника

Присутствие НР в организме человека может влиять на состав кишечной микробиоты несколькими путями, включая прямое влияние инфекции или воздействие режимов эрадикации НР.

Несмотря на то, что инфекция НР может иметь системные эффекты и, следовательно, влиять не только на микробиоту желудка, но и на микробные сообщества ЖКТ [17], в относительно небольшом количестве исследований изучали влияние самой инфекции на микробиоту кишечника человека. В некоторых исследованиях у пациентов, инфицированных НР, наблюдалось повышенное разнообразие кишечной микробиоты по сравнению с неинфицированным контролем [18]. Однако эта ассоциация не была подтверждена в других исследованиях [19]. На животной модели (монгольские песчанки) инфекция НР вызвала отчетливый и длительный сдвиг в составе кишечной микробиоты [20]. Более того, в большом исследовании с участием 212 НР-позитивных пациентов и 212 человек из контрольной группы инфекция НР была в значительной степени связана с увеличением микробного разнообразия и изменениями фекальной микробиоты, включая снижение численности *Parasutterella* и повы-

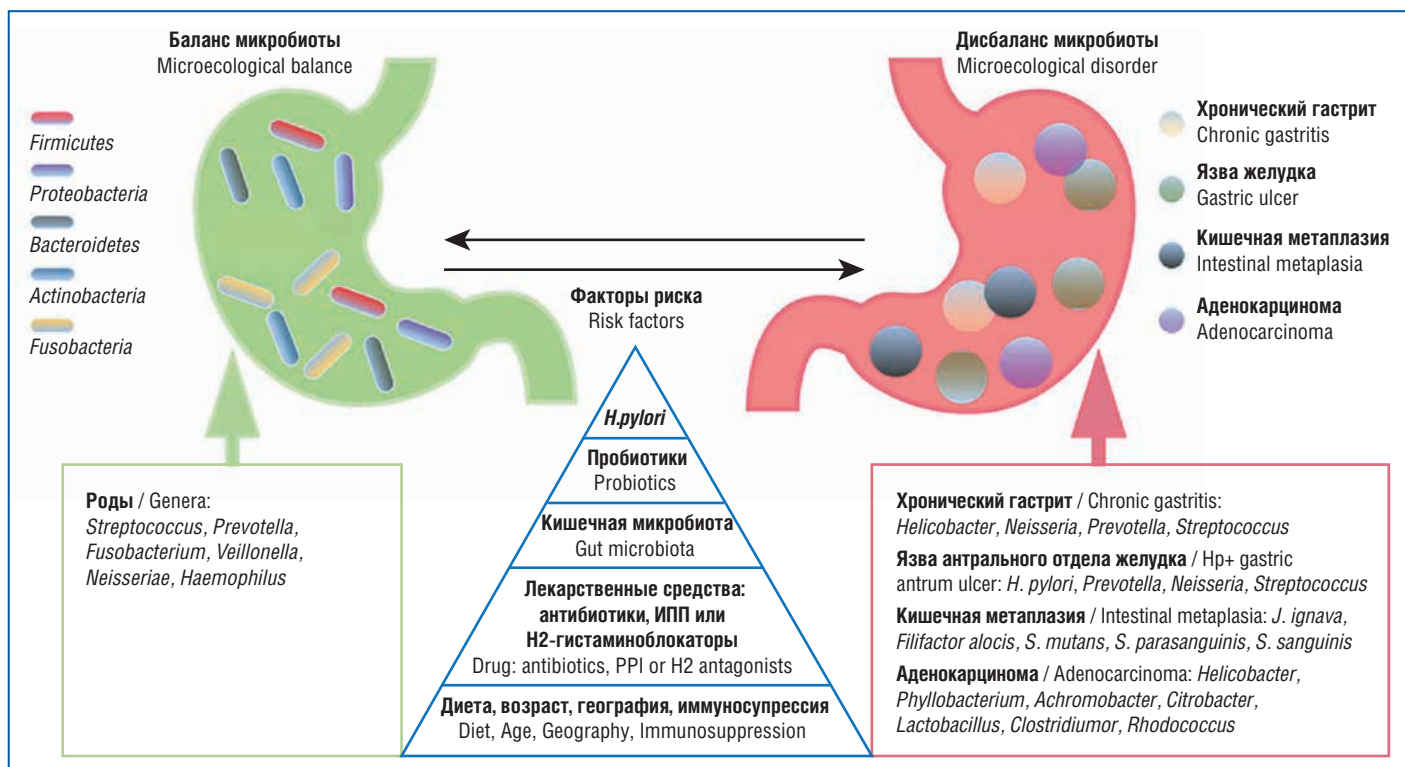


Рис. 1. Модуляция микробиоты в развитии заболеваний желудка (адаптировано по [10]).

В здоровом желудке выделяют 5 основных типов бактерий, доминирующие среди них роды бактерий представлены в прямоугольнике зеленого цвета. Микробиота желудка является очень динамической структурой и может меняться под воздействием различных факторов (пирамида в центре). Дисбаланс в составе микробиоты связан с различными заболеваниями желудка. Предполагаемая связь заболеваний желудка с различными бактериями представлена в прямоугольнике розового цвета

Fig.1. Gut microbiome modulation in the development of gastric diseases (adapted from [10]).

In a healthy stomach, there are five main types of bacteria. The predominant bacterial genera are represented in a green rectangle. The gut microbiota is a very dynamic structure and can change under the effect of various factors (pyramid in the center). Microbiome imbalance is associated with various gastric diseases. The suspected association of gastric diseases with various bacteria is presented in a pink rectangle

шение уровней *Haemophilus* и *Pseudoflavonifractor*. Более того, антигенная нагрузка НР коррелировала с более значительными изменениями в микробиоте кишечника, чем пол или возраст, при этом отрицательно коррелировала с обилием *Bacteroides*, *Fusicatenibacter*, *Alistipes* и *Barnesiella* [18].

Помимо прямого влияния, основное воздействие НР на кишечную микробиоту опосредовано медикаментозными схемами эрадикации, включая антибиотики и ИПП.

Как известно, применение антибактериальных препаратов оказывает негативное воздействие на микробиоту кишечника, в том числе снижая микробное разнообразие, изменяя метаболическую активность бактерий и способствуя селекции устойчивых к антибиотикам микроорганизмов [21]. Влияние антибиотикотерапии на микробиоту кишечника зависит от их класса, пути введения, продолжительности, дозировки, фармакодинамики и фармакокинетики, а также факторов, связанных с хозяином, таких как исходный состав микробиоты, возраст и образ жизни [22, 23].

Ранее проведенное крупное исследование показало, что 7-дневное лечение антибиотиками для эрадикации значительно нарушает микробиоту полости рта и толстой кишки, и эти изменения наблюдались даже через 1 нед. после прекращения лечения, а у части пациентов сохранялись до 4 лет [24]. L. Chen et al. [25] сравнили состав фекальной микробиоты пациентов после 14-дневной эрадикационной терапии с образцами микробиоты здоровых людей

и отметили в группе прошедших лечение по поводу НР снижение α -разнообразия, которое сохранялось в течение 6 нед. после его завершения.

Длительное использование ИПП, независимо от режима терапии, в который они включены, приводит к изменениям микробиома кишечника и развитию кишечных инфекций, включая инфекцию *Clostridioides difficile* [26]. В исследовании, включавшем более 200 участников, прием ИПП ассоциировался со снижением разнообразия кишечного микробиома [27]. На уровне различных бактериальных популяций наблюдались такие изменения, как увеличение численности *Actinomycetales* в семействах *Streptococcaceae* и *Micrococcaceae* и видах *Lactobacillus salivarius*.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ НР

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что включение некоторых пробиотиков в схемы эрадикации НР повышает их эффективность. По этой причине в последних рекомендациях «Маастрихт VI» по лечению инфекции НР рекомендуется использование конкретных пробиотических штаммов, включая *Saccharomyces boulardii*, различные штаммы *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* [1]. Кроме того, в материалах «Маастрихт VI» целый раздел посвящен микробиоте пищеварительного тракта и разным аспектам влияния на нее хе-

ликобактерной инфекции и антибактериальной терапии. Показано, что воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочный эффект на кишечную микрофлору (положение 1, В2, согласие 100%), что требует особых подходов к проведению эрадикационной терапии в детском возрасте. Желудок человека колонизируется, кроме НР, другими бактериями, что в совокупности носит название микробиома желудка (положение 2, В2, согласие 100%). Бактерии желудка в своей совокупности могут усугублять патологическое влияние НР (положение 3, В2, согласие 91%). Виды *Helicobacter*, не относящиеся к пилорическому хеликобактеру, также могут вызывать заболевания ЖКТ у человека (положение 4, С2, согласие 91%). Антихеликобактерная эрадикационная терапия может способствовать формированию резистентных штаммов микробиоты кишечника (положение 5, В2, согласие 89%). Некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных эрадикационной терапией (положение 6, А2, согласие 89%). Отдельные пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эффективность и переносимость эрадикационной антихеликобактерной терапии (положение 7, В2, согласие 80%). Назначение антибактериальной терапии по разным причинам может приводить к формированию резистентных штаммов НР (положение 8, В2, согласие 97%). Микрофлора ротовой полости может влиять на состав микробиоты желудка (положение 9, А2, согласие 86%).

Добавление пробиотиков к эрадикационной терапии НР может быть полезным как для повышения скорости эрадикации, так и для снижения частоты побочных эффектов, связанных с лечением, что повышает приверженность пациентов терапии [28–31].

Попытки применения пробиотиков в монотерапии с целью эрадикации НР, предпринятые в середине прошлого десятилетия, не продемонстрировали значимой эффективности [32]. Так, эффективность эрадикации в среднем составила 14% (95% доверительный интервал (ДИ) 2–25%, $p=0,02$). Эффективность штаммов *Lactobacilli* достигала 16% (95% ДИ 1–31%), *Saccharomyces boulardii* — 12% (95% ДИ 0–29%), хотя в сравнении с плацебо пробиотики оказались в 7,9 раза эффективнее (95% ДИ 2,97–21,05, $p<0,001$).

Дополнение эрадикационной терапии пробиотиками, содержащими штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis* и *Saccharomyces boulardii*, хорошо изучено. Их применение в различных комбинациях способствовало достижению положительного эффекта у 92,0% пациентов при применении классической 4-компонентной схемы с препаратами висмута, а в группе с 3-компонентной терапией без висмута — у 86,8% ($p=0,028$). Наибольший эффект отмечался при применении пробиотиков, включающих несколько бактериальных штаммов [33].

В метаанализе, включившем 40 исследований, проведенных с участием 8924 пациентов, частота успешной эрадикации в схеме с добавлением пробиотиков была выше на 14% (95% ДИ 1,101–1,180, $p<0,001$) [34]. Применение пробиотиков до начала эрадикационной терапии, далее на протяжении всей эрадикационной терапии и в целом их использование в течение более 2 нед. значительно улучшало эффективность эрадикации. При этом пробиотики в сочетании с 4-компонентной схемой с висмутом были оптимальной комбинацией. При добавлении к лечению

пробиотиков частота побочных эффектов эрадикационной терапии снижалась практически в 2 раза (отношение шансов (ОШ) 0,47, 95% ДИ 0,391–0,565, $p<0,001$). Необходимо принимать во внимание тот факт, что соли висмута обладают ингибирующим влиянием на активность пробиотиков за счет абсорбирующего действия, поэтому висмут и пробиотики следует принимать в разное время [35].

Сообщается, что два бактериальных штамма — *Bifidobacterium animalis lactis BB-12* и *Enterococcus faecium L3* — также повышают эффективность эрадикации НР и одновременно уменьшают количество и выраженность побочных эффектов [36]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением 276 пациентов, 140 из которых дополнительно к эрадикационной терапии получали пробиотик, содержащий штаммы *Bifidobacterium*, в течение 28 дней выявили положительные отличия в отношении частоты развития побочных эффектов. Частота неблагоприятных гастроинтестинальных событий была ниже в группе дополнительно получавших пробиотик по сравнению с группой плацебо (23,6% против 37,7% соответственно, $p=0,016$) [37]. Авторы также отметили положительное влияние пробиотика на микрофлору ротовой полости пациентов, в частности увеличение содержания *Neisseria* на фоне снижения количества *Streptococcus* и патогенных видов *Porphyromonas* и *Leptotrichia*.

В 11 проведенных рандомизированных клинических исследованиях с включением 2200 участников *Saccharomyces boulardii* усиливал эффективность эрадикационной терапии на 11% (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,06–1,17) и значительно снижал частоту побочных эффектов (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,31–0,64), особенно диареи (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,42–0,62) и тошноты (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,44–0,83) [38]. Аналогичные результаты по эффективности *Saccharomyces boulardii* продемонстрированы в метаанализе 18 исследований с включением 3592 пациентов [39] и в метаанализе, включившем 1307 больных [38].

Механизмы, которые опосредуют действие пробиотиков против НР (рис. 2), до сих пор не ясны и могут включать продукцию противомикробных веществ, конкуренцию за питательную среду, укрепление эпителиального барьера и модуляцию иммунного ответа [40].

Установлено, что пробиотики могут активировать белки плотных контактов и стимулировать секрецию слизи за счет увеличения синтеза гликопротеинов — муцинов (*muc1*, *muc2* и *muc3*), тем самым стабилизируя слизистый слой и эффективно предотвращая первоначальное инфицирование и реинфицирование патогеном. Пробиотики препятствуют колонизации НР, конкурируя за сайты связывания или нарушая процесс адгезии и блокируя колонизацию патогенных бактерий в эпителиальных клетках желудка. Они могут конкурировать с НР за сайты связывания гликопептида асиалогангио-N-тетраозилцерамида (*asialo-GM1*) и сульфатидов в эпителиальных клетках желудка, тем самым ингибируя колонизацию НР уже на ранних этапах [41, 42]. Кроме того, пробиотики ингибируют экспрессию провоспалительного интерлейкина 8 в клетках, тем самым смягчают воспалительную реакцию, вызванную НР [43].

Эффект пробиотиков связывают с их способностью секретировать и антибактериальные вещества, такие как молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода и бактериоцины [44–47]. Пе-

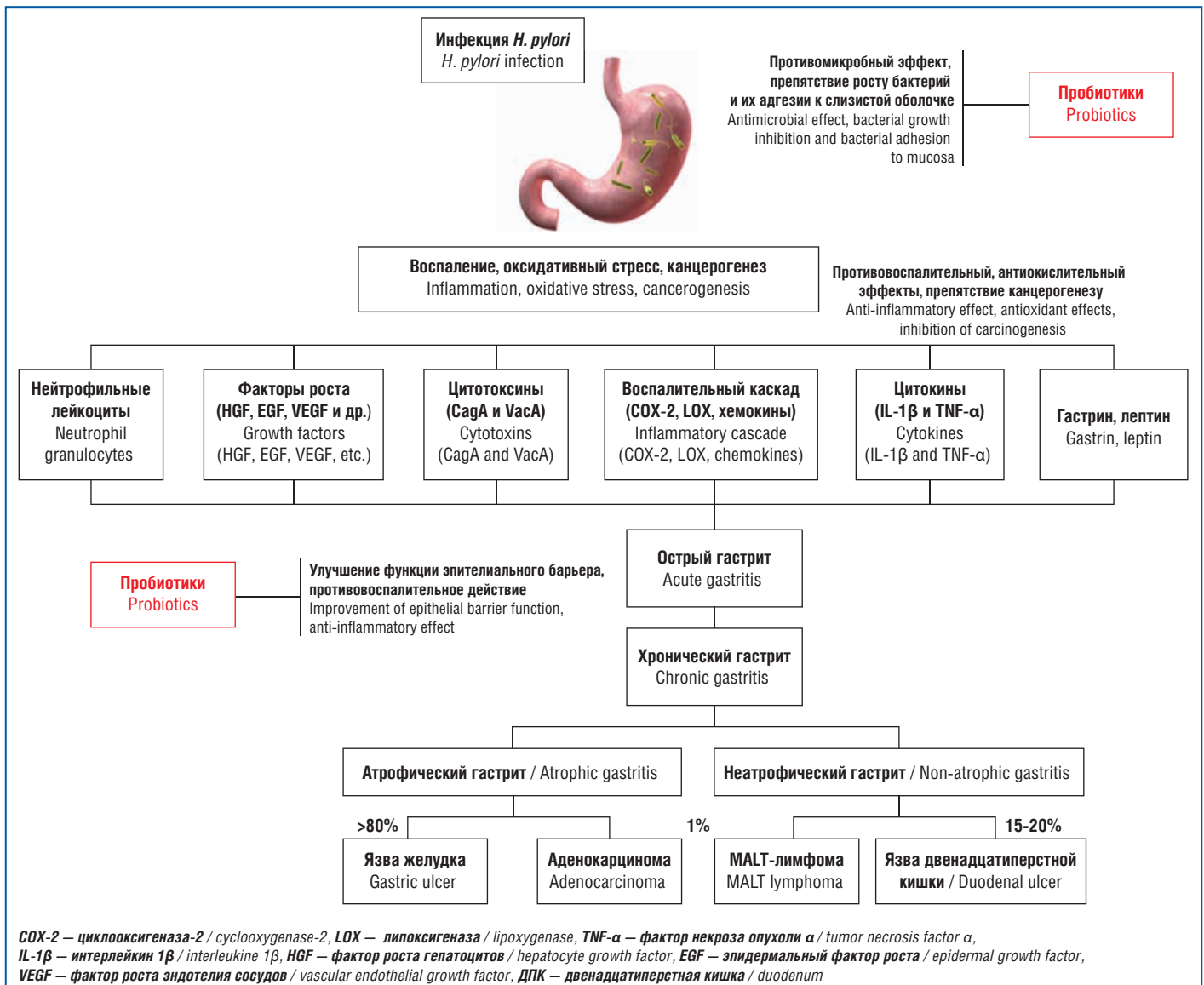


Рис. 2. Механизмы, которые опосредуют действие пробиотиков против HP (адаптировано по [40])

Fig. 2. Mechanisms that mediate the action of probiotics against HP (adapted from [40])

рекись водорода через образование ионов пероксигена способна повреждать HP, вызывая гибель инфекта. Бактериоцины – термостабильные пептиды с антагонистической активностью в отношении планктонных клеток и/или клеток биопленок возбудителя. Лактицин А164 и ВН5 относится к бактериоцинам с наибольшей эффективностью против HP, в том числе устойчивых к антибиотикам. Бактериоцин реутерин может ингибировать рост HP и снижать экспрессию генов вирулентности VacA и FlaA. Молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты интенсифицируют антибактериальную способность и ингибируют уреазу бактерии [48]. При этом указанные эффекты распространяются как на штаммы HP, чувствительные к антибактериальным препаратам, так и на штаммы HP, резистентные к антибактериальным средствам.

Для некоторых штаммов пробиотиков описаны индивидуальные механизмы влияния на инфекцию HP. Так, *Saccharomyces boulardii* обладает селективной нейраминидазной активностью в отношении α -(2,3)-связанной сиаловой кислоты клетки-хозяина, что приводит к удалению сайтов связывания HP [49, 50].

Одним из путей повышения выживаемости и устойчивости различных представителей бактерий, включая HP, являются бактериальные биопленки. Они представляют собой бактериальные популяции, плотно контактирующие друг с другом и со средой, содержат вязкие и защитные субстраты и облегчают доступ к питательным веществам. Биопленки секретируют различные метаболиты, являющиеся каналами для повышения устойчивости бактерий. HP обладает способностью образовывать биопленки как *in vitro*, так и *in vivo*, что может играть важную роль в долгосрочной колонизации и создавать защиту от иммунной системы хозяина, усложняя процессы эрадикации [51–53].

Эксперименты *in vitro* показали, что штаммы HP TK1402 и TK1049 обладают повышенной толерантностью к кларитромицину, амоксицилину и метронидазолу после образования биопленки. Толерантность к лекарственным препаратам вследствие образования биопленок может реализовываться через механизмы эффлюкса или повышения частоты мутаций, определяющих устойчивость к антибиотикам [54].

Новой стратегией в терапии НР являются подходы к терапии биопленок [55, 56]. В одном из пилотных исследований [57] было сформировано 2 группы пациентов из 40 инфицированных НР с неудачной эрадикационной терапией. Контрольная группа получала традиционную повторную антихеликобактерную терапию, а в основной группе пациентам дополнительно назначалось средство, разрушающее биопленки, — N-ацетилцистеин. Уровень успешной эрадикации в основной группе составил 65%, в то время как в контрольной группе — только 20%. При этом биопленка была обнаружена только у инфицированных лиц с неудачной эрадикацией.

К настоящему времени накоплено много данных об эффективном использовании пробиотиков для разрушения биопленок. Пробиотики оказывают деструктивное действие на биопленку, образованную НР, а ее разрушение может повысить эффективность антибактериальной терапии [55, 56, 58].

Важно также отметить, что инфицирование НР увеличивает риск развития рака желудка [59]. В экспериментальной работе самцов мышей INS-GAS случайным образом распределяли на инфицированные и неинфицированные НР группы. С питьевой водой в течение 12 нед. мыши получали пробиотики *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus*. В дальнейшем проведено РНК-секвестрирование слизистой оболочки желудка мышей по гену 16S рРНК для оценки изменений микробиоты ЖКТ. Установлено, что пробиотики уменьшали выраженность инфильтрации (активности воспаления) и снижали частоту предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Пробиотики резко изменяли структуру как желудочной, так и кишечной микробиоты. Микробное разнообразие увеличилось в группе, инфицированной НР, после лечения пробиотиками. Бактерии, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты, включая *Bacteroides*, *Alloprevotella* и *Oscillibacter*, были более многочисленны у мышей, получавших пробиотики. Кроме того, пробиотики восстанавливали индуцированное НР снижение количества противовоспалительных бактерий *Faecalibaculum* в кишечнике. Таким образом, можно ожидать тормозящее влияние пробиотиков на процессы канцерогенеза, ассоциированные с НР, за счет модуляции микробиоты ЖКТ [60].

Проведенное исследование с участием 164 НР-позитивных пациентов с синдромом диспепсии, которые получали, кроме эрадикационной терапии, пробиотик *Lactobacillus rhamnosus GG*, продемонстрировало высокую эффективность купирования проявлений диспепсии в группе, получавшей пробиотики, — 38,8% против 16,1% ($p=0,032$) [61].

Метаанализ 48 клинических исследований показал, что у пациентов с НР-ассоциированным гастритом отмечалось снижение уровней витамина B_{12} , фолиевой кислоты, витаминов С и D. После проведенной эрадикации концентрация витаминов нормализовалась, а добавление пробиотиков с витаминами группы В к схеме эрадикации повысило скорость достижения данного эффекта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,02–1,44) [62].

Обсуждая упомянутые результаты исследований, целесообразно вспомнить Флориозу, содержащую смесь живых хорошо изученных пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis BI-04*), повышающих эффективность антихеликобактерной терапии и снижающих число побочных ее эффектов, дополненную витаминами группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), дефи-

цит которых наблюдается у больных с НР-ассоциированным гастритом, и инулином — пребиотическим компонентом. В 1 саше содержится 3×10^9 пробиотических бактерий, что соответствует международным стандартам качества по количеству пробиотических бактерий. *Lactobacillus acidophilus* оказывает противовоспалительное действие, обладает антагонизмом по отношению к патогенным бактериям в кишечной микробиоте, активна в отношении НР, способствует нормализации стула, что важно в условиях проводимой эрадикационной терапии [43, 63]. Второй пробиотический компонент — *Lactobacillus rhamnosus* снижает риск желудочно-кишечных инфекций и продолжительность диареи, в том числе антибиотик-ассоциированной, стимулирует выработку муцина слизистыми клетками ЖКТ, обеспечивая выраженную цитопротекцию и ингибирование адгезии патогенных бактерий, в том числе НР, способствует заживлению язвы желудка [64]. И наконец, третья пробиотическая культура — *Bifidobacterium lactis* обладает способностью поддерживать баланс кишечных бактерий во время и после антибактериальной терапии [65]. Эффективность и безопасность пробиотических штаммов, входящих в состав Флориозы, продемонстрированы в целом ряде клинических исследований [66–68]. Была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости применения синбиотика Флориоза и эубиотика Бифиформ® в предупреждении развития антибиотик-ассоциированной диареи с анализом оценки пациентами эффективности и удовлетворенности лечением, исследование короткоцепочечных жирных кислот методом газожидкостной хроматографии кала. Оценивали также приверженность терапии. Исследуемые средства были сопоставимы по оценке их эффективности врачом и пациентами, при этом была выявлена тенденция к более высокой оценке лечебного эффекта и удовлетворенности лечением с использованием синбиотика, а также более выраженные положительные изменения количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот [68].

Основное отличие пробиотических штаммов бактерий Флориозы — это их высокая кислото-, пепсино- и желчеустойчивость и повышенные адгезивные (контактные) свойства к слизистой оболочке ЖКТ. Сохранение жизнеспособности пробиотических бактерий на протяжении всего срока годности обеспечивается ее производством по технологии лиофилизации.

Еще одним преимуществом Флориозы является содержащийся в ее составе пребиотик инулин, который используется микробиотой толстой кишки для своего роста и развития, в результате чего скорость размножения полезных бактерий увеличивается в 1,5–2 раза. Пребиотик инулин влияет на образование короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивающих метаболизм колоноцитов и способствующих усилению иммунного ответа организма-хозяина. Взрослым рекомендовано принимать содержимое 1 пакета-саше в день во время еды, содержимое пакета-саше необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем лицам, инфицированным НР, должна быть проведена эрадикационная терапия, учитывая неблагоприятное влияние бактерии на организм человека. В целях усиления эффекта антибактериальной терапии, в том числе

для борьбы с биопленками на слизистой оболочке желудка, уменьшения побочных эффектов эрадикационной терапии целесообразно добавлять в схему лечения пробиотики. Требуется продолжение исследований эффективности такой терапии для профилактики рака желудка у человека. Наиболее рациональной является схема назначения пробиотиков перед и во время эрадикации или по крайней мере на протяжении не менее 2 нед. При этом пробиотики должны включать разнообразные бактериальные штаммы с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности, к таковым относится Флориоза. Кроме того, в настоящее время рассматривается влияние НР и антибиотикотерапии на модуляцию микробиоты кишечника. Особый интерес вызывает вопрос о потенциальном взаимодействии инфекции НР с другой микробиотой верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, поскольку микробиом кишечника играет критически важную роль в здоровье человека. ▲

Литература / References

1. Malfurther P, Megraud F, Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. 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.
3. [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.
3. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии. Лечащий врач. 2010;7:20. [Livzan M.A., Kostenko M.B. Peptic ulcer disease: modern approaches to diagnosis and therapy. *Lechashchiy vrach*. 2010;7:20 (in Russ.)].
4. Hu Yi., Zhu Y., Lu N.H. Recent progress in Helicobacter pylori treatment. *Chinese medical journal*. 2020;133(3):335–343. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000618.
5. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics. (Electronic resource.) URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (access date: 20.06.2023).
6. Pereira-Marques J., Ferreira R.M., Machado J.C., Figueiredo C. The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2021;50–51:101734. DOI: 10.1016/j.bpg.2021.101734.
7. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C. et al. Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1081–1092.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068.
8. Schulz C., Schütte K., Koch N. et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without Helicobacter infection. *Gut*. 2018;67(2):216–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312904.
9. Fiorani M., Tohumcu E., Del Vecchio L.E. et al. The Influence of Helicobacter pylori on Human Gastric and Gut Microbiota. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):765. DOI: 10.3390/antibiotics12040765.
10. Zhang L., Zhao M., Fu X. Gastric microbiota dysbiosis and Helicobacter pylori infection. *Front Microbiol*. 2023;14:1153269. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1153269.
11. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C. et al. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. DOI: 10.1080/19490976.2021.1909459.
12. Klymiuk I., Bilgiler C., Stadlmann A. et al. The Human Gastric Microbiome Is Predicated upon Infection with Helicobacter pylori. *Front Microbiol*. 2017;8:2508. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02508.
13. Wang D., Zhang T., Lu Y. et al. Helicobacter pylori infection affects the human gastric microbiome, as revealed by metagenomic sequencing. *FEBS Open Bio*. 2022;12(6):1188–1196. DOI: 10.1002/2211-5463.13390.
14. Zheng W., Miao J., Luo L. et al. The Effects of Helicobacter pylori Infection on Microbiota Associated with Gastric Mucosa and Immune Factors in Children. *Front Immunol*. 2021;12:625586. DOI: 10.3389/fimmu.2021.625586.
15. Noto J.M., Peek R.M.Jr. The gastric microbiome, its interaction with Helicobacter pylori, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS pathogens*. 2017;13(10):e1006573. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006573.
16. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Consillium Medicum*. 2008;10(8):15–20. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Post-eradication period of chronic gastritis associated with Helicobacter pylori infection. *Consillium Medicum*. 2008;10(8):15–20 (in Russ.)].
17. Serrano C., Harris P.R., Smith P.D., Bimczok D. Interactions between H. pylori and the Gastric Microbiome: Impact on Gastric Homeostasis and Disease. *Current opinion in physiology*. 2021;21:57–64. DOI: 10.1016/j.cophys.2021.04.003.
18. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M. et al. Helicobacter pylori infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Scientific reports*. 2019;9(1):20100. DOI: 10.1038/s41598-019-56631-4.
19. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M. et al. Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020;69(9):1598–1607. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319696.
20. Heimesaat M.M., Fischer A., Plickert R. et al. Helicobacter pylori induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils. *PLoS One*. 2014;9(6):e100362. DOI: 10.1371/journal.pone.0100362.
21. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L. et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
22. Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. 2016;65(11):1906–1915. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312297.
23. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):143–148 (in Russ.)].
24. 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.
25. Chen L., Xu W., Lee A. et al. The impact of Helicobacter pylori infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*. 2018;35:87–96. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.028.
26. Weersma R.K., Zhernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69(8):1510–1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
27. Imhann F., Bondar M.J., Vich Vila A. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740–748. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
28. Marcusson L.L., Olofsson S.K., Komp Lindgren P. et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):938–943. DOI: 10.1093/jac/dki136.
29. Feng Z.H., Fan L., Yang J. et al. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of Helicobacter pylori. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):176. DOI: 10.1186/s12866-019-1558-8.
30. Brooks B.D., Brooks A.E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;78:14–27. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.027.
31. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*. 2008;15(8):639–652. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.06.008.

32. Losurdo G., Cubisino R., Barone M. et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):139–149. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
33. Viazis N., Argyriou K., Kotzampassi K. et al. A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. *Nutrients.* 2022;14(3):632. DOI: 10.3390/nu14030632.
34. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180.
35. Zagari R.M., Frazzoni L., Marasco G. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Med.* 2021;112(2):281–287. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06810-X.
36. Di Pierro F., Bertuccioli A., Saponara M., Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 and *Enterococcus faecium* L3, administered before and after therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(2):117–123. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02651-5.
37. He C., Xie Y., Zhu Y. et al. Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Front Immunol.* 2022;13:1033063. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033063.
38. Szajewska H., Horvath A., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1237–1245. DOI: 10.1111/apt.13214.
39. Zhou B.G., Chen L.X., Li B. et al. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter.* 2019;24(5):e12651. DOI: 10.1111/hel.12651.
40. Han Y.M., Park J.M., Jeong M. et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Ann Transl Med.* 2015;3(9):122. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.50.
41. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.S. et al. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1072–1079. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70360-x.
42. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25(5):716–729. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x.
43. Yang Y.J., Chung C.C., Yang H.B. et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFKB pathways. *BMC Microbiol.* 2012;12:38. DOI: 10.1186/1471-2180-12-38.
44. Zheng P.X., Fang H.Y., Yang H.B. et al. *Lactobacillus pentosus* strain LPS16 produces lactic acid, inhibiting multidrug-resistant *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect.* 201;49(2):168–174. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.04.014.
45. Batdorj B., Trinetta V., Dalgalarondo M. et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* T31, isolated from Mongolian yoghurt: Inhibitory activity on food-borne pathogens. *J Appl Microbiol.* 2007;103(3):584–593. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03279.
46. Kim T.S., Hur J.W., Yu M.A. et al. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot.* 2003;66(1):3–12. DOI: 10.4315/0362-028x-66.1.3.
47. Boyanova L., Gergova G., Markovska R. et al. Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol.* 2017;65(6):469–474. DOI: 10.1111/lam.12807.
48. Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):812S–818S. DOI: 10.1093/jn/137.3.812S.
49. Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105–110. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
50. De Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. *Lactobacilli* reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression. *Infect Immun.* 2016;84(5):1526–1535. DOI: 10.1128/IAI.00163-16.
51. De La Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Fernández L., Hancock R.E. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: Antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(5):580–589. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.013.
52. Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E. et al. Potential Role of Biofilm Formation in the Development of Digestive Tract Cancer With Special Reference to *Helicobacter pylori* Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:846. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00846.
53. Ge X., Cai Y., Chen Z. et al. Bifunctional Enzyme SpoT Is Involved in Biofilm Formation of *Helicobacter pylori* with Multidrug Resistance by Upregulating Efflux Pump Hp1174 (gluP). *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(11):e00957–e01018. DOI: 10.1128/AAC.00957-18.
54. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I. et al. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2018;82(2):e00001–e00018. DOI: 10.1128/MMBR.00001-18.
55. Song H., Zhang J., Qu J. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG microcapsules inhibit *Escherichia coli* biofilm formation in coculture. *Biotechnol Lett.* 2019;41(8-9):1007–1014. DOI: 10.1007/s10529-019-02694-2.
56. Merino L., Trejo F.M., De Antoni G., Golowczyk M.A. *Lactobacillus* strains inhibit biofilm formation of *Salmonella* sp. isolates from poultry. *Food Res Int.* 2019;123:258–265. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.04.067.
57. Cammarota G., Branca G., Ardito F. et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):817–820.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.006.
58. Jung S., Park O.J., Kim A.R. et al. Lipoteichoic acids of *Lactobacilli* inhibit *Enterococcus faecalis* biofilm formation and disrupt the preformed biofilm. *J Microbiol.* 2019;57(4):310–315. DOI: 10.1007/s12275-019-8538-4.
59. 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. [Livzan M.A., Gauss 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.]
60. He C., Peng C., Xu X. et al. Probiotics mitigate *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and premalignant lesions in INS-GAS mice with the modulation of gastrointestinal microbiota. *Helicobacter.* 2022;27(4):e12898. DOI: 10.1111/hel.12898.
61. Marinelli P., Scalese G., Covelli A. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation on eradication rate and dyspepsia in *Helicobacter pylori* infection treated with three-in-one bismuth quadruple therapy. *Front Microbiol.* 2022;13:932331. DOI: 10.3389/fmicb.2022.932331.
62. Cai X., Li X., Jin Y. et al. Vitamins and *Helicobacter pylori*: An Updated Comprehensive Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Nutr.* 2022;8:781333. DOI: 10.3389/fnut.2021.781333.
63. Lorca G.L., Wadström T., Font de Valdez G., Ljungh Å. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol.* 2001;42(1):39–44. DOI: 10.1007/s002840010175.
64. Foline B., Nutten S., Grangette C. et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):236–243. DOI: 10.3748/wjg.v13.i2.236.
65. Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A. et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 5):663–670. DOI: 10.1099/jmm.0.47615-0.
66. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection — a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2017;8(2):207–215. DOI: 10.3920/BM2016.0160.
67. Foline B., Zoumpopoulou G., Dewulf J. et al. A key role of dendritic cells in probiotic functionality. *PLoS One.* 2007;2(3):e313. DOI: 10.1371/journal.pone.0000313.
68. Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И. и др. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотикоассоциированной диареи: выбор синбиотики с признаками доказательной медицины. *Медицинский Совет.* 2023;6:113–125. DOI: 10.21518/ms2023-026. [Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I. et al. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet.* 2023;6:113–125 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-026.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Осипенко Марина Федоровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

Жук Елена Альбертовна — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-7416-5428.

Дробышева Вера Петровна — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52.

Литвинова Наталья Владимировна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9143-6330.

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.

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 12.04.2023.

Поступила после рецензирования 26.04.2023.

Принята в печать 22.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria F. Osipenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

Elena A. Zhuk — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7416-5428.

Vera P. Drobysheva — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

Natalia V. Litvinova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9143-6330.

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, 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.

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 12.04.2023.

Revised 26.04.2023.

Accepted 22.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6

Прокинетики: роль в терапии больного ГЭРБ

М.А. Ливзан¹, Д.С. Бордин²⁻⁴, О.В. Гаус¹, М.А. Лисовский¹¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия²ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

В структуре болезней органов пищеварения одной из наиболее часто встречаемых является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ассоциированная со снижением качества жизни пациентов, а при недостаточном контроле заболевания — с повышенным риском развития пищевода Барретта и, как следствие, аденокарциномы пищевода. В соответствии с актуальными согласительными документами, в том числе Лионским консенсусом, ключевым фактором патогенеза ГЭРБ является стойкое нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта с формированием патологических рефлюксов содержимого желудка (а в ряде случаев и двенадцатиперстной кишки) в пищевод, что обуславливает целесообразность включения прокинетиков в схему терапии заболевания. В данной обзорной статье представлены сведения об основных факторах риска и механизмах развития патологического рефлюкса при ГЭРБ, частота и длительность которого определяют риск развития и прогрессирования заболевания. Отдельное внимание в работе уделено современным подходам к коррекции моторных нарушений пищевода и желудка, в том числе роли прокинетиков в терапии больного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прокинетики, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, итоприда гидрохлорид.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Бордин Д.С., Гаус О.В., Лисовский М.А. Прокинетики: роль в терапии больного ГЭРБ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):283–291. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6.

Prokinetics: the role in the therapy of a patient with GERD

М.А. Livzan¹, D.S. Bordin²⁻⁴, O.V. Gaus¹, M.A. Lisovsky¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation⁴Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most common pathologies in the structure of digestive diseases is gastroesophageal reflux disease (GERD), which is associated with low life quality of patients, while in insufficient disease control — with an increased risk of Barrett's esophagus and, as a consequence, adenocarcinoma. In accordance with the relevant consensus papers, in particular, the Lyon Consensus, a key factor in the GERD pathogenesis is a persistent disorder of the upper digestive tract motility with the formation of pathological gastric reflux (in some cases, duodenum) contents into the esophagus, which determines the expediency of including prokinetics in the treatment regimen of the disease. This article provides information about the main risk factors and mechanisms of the pathological reflux in GERD, the frequency and duration of which determine the risk and progression of the disease. Special attention is paid to the modern methods for the correction of esophageal and gastric motor disorders, including the role of prokinetics in the patient's therapy.

KEYWORDS: prokinetics, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, itopride hydrochloride.

FOR CITATION: Livzan M.A., Bordin D.S., Gaus O.V., Lisovsky M.A. Prokinetics: the role in the therapy of a patient with GERD. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):283–291 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) понимают хроническое рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежит нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, что способствует забросу содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием симптомов повреждения слизистой оболочки вплоть до эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита) и цилиндроклеточной метаплазии [1].

В клинической практике принято выделять неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая встречается

в подавляющем большинстве случаев, и эрозивный эзофагит [1]. При этом необходимо подчеркнуть, что диагноз НЭРБ правомочен при наличии жалоб, вызванных патологическим рефлюксом, при наличии катарального эзофагита или без видимых эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, а также не принимающих препараты из группы ингибиторов протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторов. Отдельную проблему представляет тот факт, что при недостаточном контроле заболевания ГЭРБ ассоциирована с повышенным риском развития осложнений — пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о неуклонной тенденции к росту частоты встреча-

емости ГЭРБ среди взрослого населения. Распространенность заболевания существенно варьирует в зависимости от региона и в среднем составляет около 13% [2–4]. В России частота выявления ГЭРБ, по данным отдельных эпидемиологических исследований, оценивается в 11,3–23,6% [5, 6], на долю пищевода Барретта приходится до 8% случаев ГЭРБ в популяции [7, 8].

ФАКТОРЫ РИСКА ГЭРБ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ

Широкая встречаемость ГЭРБ в популяции, безусловно, связана с мультифакторной природой заболевания. Все факторы риска, способствующие развитию ГЭРБ, можно разделять на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым относятся курение, избыточная масса тела и ожирение, к относительно модифицируемым — прием лекарственных препаратов, способствующих расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС), например холинолитиков, антагонистов кальция, антидепрессантов, β -адреноблокаторов, миотропных спазмолитиков, нитратов, глюкокортикостероидов, теофиллина, бисфосфонатов и др. [9]. При наличии ГЭРБ и невозможности отмены указанных препаратов целесообразно рассмотреть вопрос об изменении медикаментозной терапии с предпочтительным выбором тех средств, которые менее выражено влияют на релаксацию НПС, моторику пищевода или затрудняющие его клиренс.

К немодифицируемым факторам риска ГЭРБ относятся мужской пол, возраст старше 50 лет и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Кроме того, беременность является физиологическим фактором, предрасполагающим к развитию ГЭРБ.

По данным метаанализа L.N. Eusebi et al. [2], объединившего данные 102 исследований (более 460 тыс. участников), факторами риска ГЭРБ являются возраст старше 50 лет (отношение шансов (ОШ) 1,32, 95% ДИ 1,12–1,54), курение (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,04–1,52), прием нестероидных противовоспалительных препаратов или аспирина (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,10–1,88) и наличие ожирения (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,46–2,06).

Интересно, что в Северной Америке и Европе не обнаружено связи между полом и симптомами ГЭРБ, тогда как в Южной Америке и на Ближнем Востоке женщины примерно на 40% чаще сообщают о симптомах заболевания [2]. Однако у мужчин в 1,57 (95% ДИ 1,40–1,76) раза чаще выявляется эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и развивающаяся на его фоне аденокарцинома пищевода [10].

Возраст старше 50 лет тесно ассоциирован не только с наличием ГЭРБ, но и с осложненным течением заболевания, высокой частотой госпитализаций по поводу эрозивного эзофагита и стриктур пищевода [2, 11]. Примечательно, что в конце 1980-х годов зрелый и пожилой возраст не были связаны с развитием эрозивного эзофагита [12]. Подобный феномен, по мнению экспертов, может быть объяснен так называемым когортным эффектом, при котором люди, рожденные в более раннем поколении, менее склонны к развитию заболевания, чем их потомки, когда они достигают того же возраста [13]. Такой когортный эффект, скорее всего, связан с изменениями воздействия факторов окружающей среды, прежде всего с увеличением в популяции числа лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Ожирение является основным модифицируемым фактором риска ГЭРБ [2]. При этом важно подчеркнуть, что ключевую роль в реализации заболевания при ожирении имеет не сам факт наличия последнего, а характер распределения жировой клетчатки. Абдоминальное ожирение кажется более важным, чем ожирение в целом, поскольку симптомы ГЭРБ и эрозивный эзофагит положительно связаны с абдоминальным ожирением независимо от индекса массы тела (ИМТ) [14]. Так, по данным S. Singh et al. [15], абдоминальное ожирение увеличивает риск эрозивного эзофагита (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,51–2,31), пищевода Барретта (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,52–2,31) и аденокарциномы пищевода (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,54–4,06).

Механизмы, посредством которых висцеральная жировая ткань способствует формированию патологических рефлюксов, не ограничиваются только механическим воздействием (повышение внутрибрюшного давления, формирование ГПОД), но также включают повышенный синтез адипоцитами различных гормонов и цитокинов с провоспалительным потенциалом, что в конечном итоге приводит к снижению экспрессии белков плотных контактов в слизистой оболочке пищевода и снижению ее устойчивости к воздействию агрессивных молекул рефлюктата [16]. Несколько исследований выявили положительную корреляцию между уровнем адипокина жировой ткани лептина и тяжестью симптомов ГЭРБ, эрозивным эзофагитом [16, 17]. Кроме того, у пациентов с абдоминальным ожирением независимо от ИМТ описано увеличение в области гастроэзофагеального перехода площади метаболически активного жира, оказывающего паракринный эффект [18].

Установлены также положительные корреляционные связи уровня лептина в сыворотке крови с показателями кислотности в кардиальном отделе и теле желудка: разбросом, индексом агрессивности и максимальным значением pH, с показателем времени pH>8 в пищеводе [19]. Очевидно, что наличие ожирения является фактором формирования некислотных рефлюксов, и это может быть связано с наличием сопутствующей патологии гепатобилиарного тракта в условиях метаболических нарушений [20, 21]. В целом ряде работ сообщается о связи ГЭРБ с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [22–25]. Хорошо известно, что у пациентов с НАЖБП ухудшение свойств желчи за счет изменения в ней соотношения холестерина, муцина и желчных кислот, а также нарушения моторики пищеварительного тракта способствуют риску развития дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) [23, 26]. Кроме того, у пациентов с ЖКБ, в том числе в период после холецистэктомии, отмечается повышенная секреция холецистокинина в ответ на прием пищи, что является фактором, участвующим в расслаблении НПС и, вероятно, повышенной частоте патологического рефлюкса [27]. Сообщается, что смешанный характер рефлюктата отмечается у 1/4 больных с ГЭРБ [28].

Еще одним предполагаемым механизмом развития ГЭРБ у пациентов с ожирением являются нарушения диеты. Чрезмерное потребление жира способствует секреции таких гормонов, как секретин и холецистокинин, которые, в свою очередь, стимулируют расслабление НПС [29]. Исследование, проведенное M. Fox et al. [30], продемонстрировало повышенную частоту и длительность патологических рефлюксов у пациентов, придерживающихся диеты с высоким содержанием жиров.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕФЛЮКСА ПРИ ГЭРБ

Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ является стойкое нарушение моторики пищевода и/или желудка с формированием патологических рефлюксов содержимого из нижележащих отделов в дистальный отдел пищевода [31].

К основным механизмам формирования патологического рефлюкса относятся:

- ♦ Недостаточность антирефлюксного барьера в результате снижения давления в НПС, увеличения частоты эпизодов его спонтанной релаксации, нарушения анатомической структуры НПС при ГПОД [32, 33].

- ♦ При ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. При ГПОД страдает пищеводный клиренс, увеличивается частота транзитных расстройств НПС, происходит формирование «кислотного кармана» [34].

- ♦ Ухудшение клиренса пищевода вследствие ослабления его перистальтики, уменьшения секреции слюны, бикарбонатов и муцина пищеводной слизи.

- ♦ Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, которая характеризуется ухудшением его аккомодации и антродуоденальной дискоординацией, создающими условия для ДГЭР, в состав которого входят детергенты (токсичные желчные кислоты, лизолецитин и трипсин), отягощающие течение ГЭРБ и повышающие риск формирования эрозивного эзофагита и пищевода Барретта [35]. Известно, что замедление эвакуации желудочного содержимого вследствие затруднения расслабления фундального отдела желудка ассоциировано с учащением эпизодов спонтанной релаксации НПС, с этим связывают высокую частоту перекреста ГЭРБ с функциональной диспепсией (ФД) [36].

- ♦ Наличие феномена висцеральной гиперчувствительности у части пациентов, который вносит свой вклад в развитие моторных нарушений, что также объясняет перекрест ГЭРБ с функциональными расстройствами пищеварительного тракта.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании характерных жалоб, данных анамнеза и результатов инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании, патологического рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии, моторных нарушений при манометрии высокого разрешения).

Типичными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога и регургитация кислым. Среди других симптомов могут встречаться одинофагия (боль по ходу пищевода при глотании) и эзофагодия (боль по ходу пищевода без связи с приемом пищи). При указании пациентом на наличие у него затруднений при глотании (дисфагия) необходимо безотлагательно направить пациента на рентгеноскопию пищевода с целью оценки его проходимости и исключения грубой органической патологии (стеноз, стриктура, злокачественное новообразование) [1, 37]. Отдельную проблему в клинической практике представляют внепищеводные симптомы ГЭРБ или так называемые маски заболевания (кардиологическая, оториноларингологи-

ческая, пульмонологическая, стоматологическая), которые затрудняют проведение дифференциальной диагностики и увеличивают время постановки диагноза, а следовательно, и начала терапии [1, 37–39].

Все пациенты с симптомами ГЭРБ при первичной постановке диагноза обязательно должны быть направлены на эзофагогастродуоденоскопию [1, 36]. При этом, согласно Лионскому консенсусу, убедительными доказательствами ГЭРБ по результатам эндоскопии является лишь обнаружение эзофагита высокой степени (степени С или D по Лос-Анджелесской классификации), длинного сегмента пищевода Барретта или пептической стриктуры [40]. В консенсусе акцентируется внимание на том, что эталонными методами диагностики ГЭРБ являются методы исследования, подтверждающие наличие патологического рефлюкса (табл. 1), в частности, рН-импедансометрия, которая позволяет зафиксировать различные рефлюксы (жидкие, газообразные и смешанные), независимо от их кислотности. Также для выявления двигательных расстройств пищевода Лионский консенсус рекомендует оценивать показатели манометрии высокого разрешения с провокационным тестом (пять глотков воды по 2 мл с интервалом <4 с) [40]. Следует отметить, что в соответствии с ответственными клиническими рекомендациями пересмотр диагноза с применением спектра дополнительных тестов, описанных выше, необходим при отсутствии ответа на проводимую терапию ИПП в течение 4–8 нед. [1].

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

Цели лечения пациентов с ГЭРБ включают полное устранение клинических проявлений заболевания, заживление эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода и предотвращение формирования пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [1].

Важная роль немедикаментозной терапии в курации пациентов с ГЭРБ подчеркивается во всех международных руководствах и клинических рекомендациях [1, 41, 42]. Мероприятия по немедикаментозной коррекции включают нормализацию режима питания (5–6-разовое питание, исключение длительных интервалов между приемами пищи и поздних приемов пищи, небольшой объем порций), выявление и ограничение в рационе продуктов-триггеров, исключение интенсивных физических нагрузок и работы в наклон, сон с приподнятым головным концом кровати, по возможности — отмену лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС. Пациент в обязательном порядке должен быть проинформирован о необходимости отказа от курения. Крайне важным условием, с точки зрения достижения эффективного контроля над симптомами ГЭРБ, является нормализация массы тела. Исследования демонстрируют, что снижение ИМТ по крайней мере на 3,5 кг/м² улучшает контроль над симптомами ГЭРБ в 1,5–2,4 раза [15]. Потеря веса сопровождалась уменьшением времени воздействия кислоты на пищевод в 2 рандомизированных клинических исследованиях (с 5,6 до 3,7% и с 8,0 до 5,5% соответственно) [43, 44].

Несмотря на то, что ГЭРБ является заболеванием, в основе которого первично лежит нарушение моторики гастроэзофагеальной зоны, стандартом медикаментозной терапии является подавление кислотопродукции желудка. Назначение ИПП в стандартной дозировке уменьшает скорость

Таблица 1. Интерпретация инструментальных методов диагностики ГЭРБ [40]

Table 1. Interpretation of oesophageal test results in the context of GERD [40]

Доказательства Evidences	Эндоскопия Endoscopy	pH/pH-импедансометрия pH impedance testing	Манометрия высокого разрешения / High-resolution manometry
Доказательства наличия рефлюкса / Evidence of reflux - Решающие / Crucial	Эзофагит C/D** / Esophagitis, grade C/D** Длинный сегмент пищевода Барретта Long-segment Barrett's esophagus Пептические стриктуры / Peptic strictures	AET >6%	—
- Ненадежные (неубедительные) / Unconvincing (unreliable)	Эзофагит A/B** / Esophagitis, grade A/B**	AET 4–6% Число эпизодов рефлюкса 40–80 / AET 4–6% Number of reflux episodes: 40–80	—
- Вспомогательные (поддерживающие) / Auxilliary (supporting)	Результаты гистологического исследования / Histology results Электронная микроскопия / Electron microscopy Низкий импеданс слизистой / Low mucosal impedance	Ассоциация симптомов с рефлюксами Symptom-reflux association Число эпизодов рефлюкса >80 / Number of reflux episodes: >80 Низкий MNBI / Low MNBI Высокий индекс PSPWI / High PSPWI	Снижение тонуса НПС / Decrease of the LES tone ГПОД / Esophageal hiatal hernia (ЕНН) Гипомоторика пищевода / Esophageal hypomotility
Доказательства отсутствия патологического рефлюкса Evidence concerning the absence of pathological reflux	—	AET <4% Число эпизодов рефлюкса >40 / AET <4% Number of reflux episodes: >40	—

Примечание. *Факторы, повышающие уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда его доказательства ненадежны; **эндоскопическая Лос-Анджелесская классификация; MNBI — средний ночной базальный импеданс; PSPWI — пострефлюксная глоток-индуцированная перистальтическая волна; AET — время с pH <4 в пищеводе.

Note. *Factors that increase confidence in the presence of pathological reflux when its evidence is unreliable; **Los Angeles classification system of GERD; LES — lower esophageal sphincter; MNBI — mean nocturnal basal impedance; PSPWI — postreflux swallow-induced peristaltic wave index; AET — time esophageal pH <4.

секреции соляной кислоты и объем желудочного сока и позволяет снизить повреждающий потенциал рефлюктата [45]. Однако полный ответ на терапию ИПП, в соответствии с данными проведенного метаанализа, наблюдается не более чем в 80% случаев [46], что требует оценки приверженности пациента, состава рефлюктата (смешанный или щелочной) и перехода на комбинированные схемы (в составе комплексной терапии с ИПП), включающие: антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, ребамипид [1].

В данной обзорной статье особое внимание уделено принципам коррекции моторных нарушений у пациентов с ГЭРБ.

Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что терапия ИПП совместно с прокинетиком более эффективна, чем монотерапия ИПП [47], так как повышение тонуса НПС и нормализация моторики органов гастроэзофагеальной зоны являются важными целями патогенетической терапии ГЭРБ как при кислотных, так и при смешанных рефлюксах [48]. К особым группам пациентов следует отнести лиц с ДГЭР, с синдромом перекреста с ФД, длительным приемом ИПП [49]. Последнее связывают с тем, что ИПП тормозят моторно-эвакуаторную функцию желудка вследствие ингибирования кислотозависимого пептического гидролиза пищевого комка на фоне подавления продукции соляной кислоты и компенсаторной гипергастринемии. С этих позиций включение прокинетики в схему лечения пациентов дополнительно к антисекреторной терапии является патогенетически оправданным и позволяет нивелировать указанные нарушения моторики [50].

Несмотря на то, что многие исследования убедительно продемонстрировали клиническое улучшение симптомов ГЭРБ и уменьшение частоты эпизодов патологического рефлюкса при добавлении прокинетики к стандартной терапии ИПП [51–54], между экспертами все еще есть некоторые противоречия в отношении целесообразности назначения прокинетики при ГЭРБ [52, 53, 55]. Одобрены к применению для лечения ГЭРБ прокинетики, в соответствии с рекомендациями международных профильных гастроэнтерологических сообществ, представлены в таблице 2.

Прокинетики являются фармакологической группой, которая усиливает и координирует мышечные сокращения пищеварительного тракта, включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого [61]. Патогенетические мишени терапии прокинетиком в условиях ГЭРБ представлены на рисунке.

Среди прокинетики выделяют две основные группы: антагонисты (блокаторы) D₂-рецепторов дофамина (метоклопрамид, домперидон, итоприд) и агонисты (активаторы) 5-HT₄-рецепторов серотонина (цизаприд, мозаприд, прукалоприд, тегасерод, велусетраг). Блокируя D₂-рецепторы и активируя 5-HT₄-рецепторы, прокинетики приводят к высвобождению ацетилхолина из окончаний холинэргических двигательных нейронов нервных сплетений, расположенных в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Возникающее возбуждение M₃-холинэргических рецепторов на мышечных клетках способствует усилению моторики пищевода и желудка.

Таблица 2. Прокинетики, одобренные для лечения ГЭРБ, в соответствии с рекомендациями международных профильных гастроэнтерологических сообществ [1, 41, 56–60]

Table 2. Prokinetics approved for the treatment of GERD, in accordance with the recommendations of international gastroenterology associations [1, 41, 56–60]

Ассоциация / Association	Рекомендуемые прокинетики / Recommended prokinetics
Российская гастроэнтерологическая ассоциация [1] Russian Gastroenterological Association [1]	Итоприда гидрохлорид / Itopride hydrochloride
Всемирная гастроэнтерологическая организация [56] World Gastroenterology Organisation (WGO) [56]	Не рекомендованы / Not recommended
Американская коллегия гастроэнтерологов [57] American College of Gastroenterology (ACG) [57]	Не рекомендованы, если нет объективных признаков сопутствующего гастропареза Not recommended if there are no objective signs of concomitant gastroparesis
Американская гастроэнтерологическая ассоциация [41] American Gastroenterological Association (AGA) [41]	Не рекомендованы, если нет объективных признаков сопутствующего гастропареза Not recommended if there are no objective signs of concomitant gastroparesis
Японское общество гастроэнтерологов [58] Japanese Society of Gastroenterology, JSGE [58]	Рекомендованы при рефрактерном течении / Recommended in refractory course Итоприда гидрохлорид / Itopride hydrochloride Мозаприд / Mosapride
Корейское общество нейрогастроэнтерологии и пищеварения [59] Korean Society of Neurogastroenterology and Motility [59]	Баклофен (при рефрактерном течении) / Baclofen (in refractory course)
Британское общество гастроэнтерологов [60] British Society of Gastroenterology (BSG) [60]	Прокинетики, такие как акотиамид, итоприда гидрохлорид, мозаприд и тегасерод, могут быть потенциально эффективны, но в настоящий момент не зарегистрированы на территории Великобритании / Prokinetics such as acotiamide, itopride hydrochloride, mosapride and tegaserode may be potentially effective, but are not currently registered in the UK

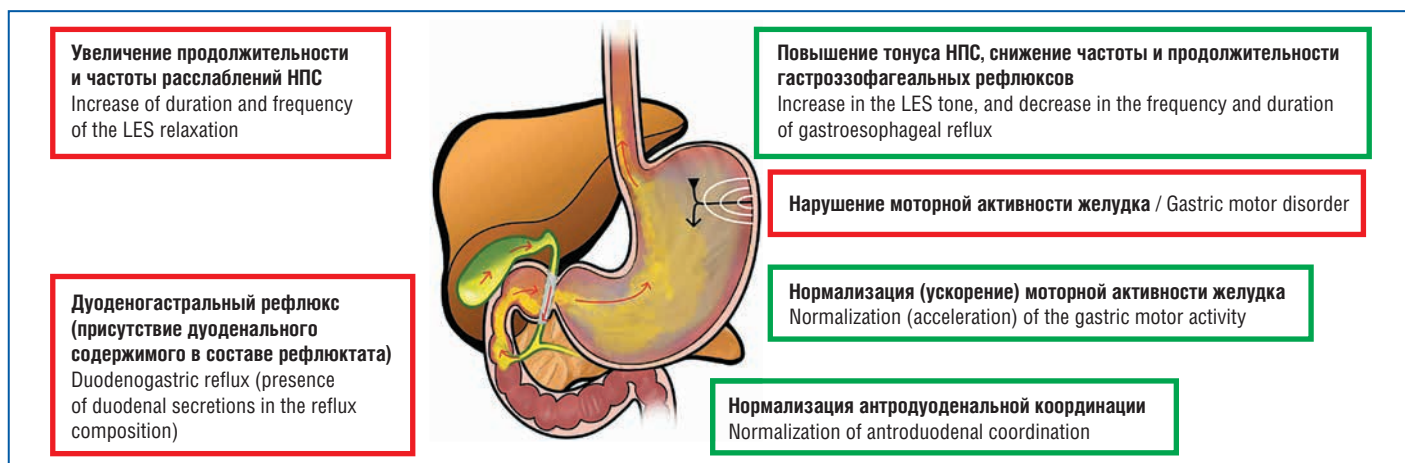


Рисунок. Патогенетические мишени терапии прокинетиком в условиях ГЭРБ (красным отмечены патогенетические мишени, зеленым — эффекты прокинетика) (рис. авторов)

Figure. Pathogenetic targets of prokinetic therapy in GERD (pathogenetic targets are marked in red, prokinetic effects are marked in green) (authors' figure)

В настоящее время спектр лекарственных препаратов, обладающих прокинети́ческим действием, заметно расширился (табл. 3). Рекомендованы к применению, находятся на стадии клинических испытаний или обладают известным прокинети́ческим эффектом такие молекулы, как акотиамид, буспирон, эритромицин, азитромицин, митемцинал (производное эритромицина), левосульпирид, мirtазапин, камиданал, цинитаприд, реламорелин (RM-131), улеморелин, ботулинический токсин и др. [62].

Остановимся на характеристике отдельных лекарственных препаратов с прокинети́ческим действием, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Первыми представителями препаратов из группы прокинети́ков являются метоклопрамид и домперидон. Антидофаминергическое действие метоклопрамида и домперидона обеспе-

чивает целый спектр прокинети́ческих эффектов, включая нормализацию тонуса НПС и моторной активности органов гастродуоденальной зоны. При этом необходимо отметить, что способность метоклопрамида блокировать дофаминовые рецепторы в центральной нервной системе сопряжена с развитием таких побочных эффектов, как головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, экстрапирамидные расстройства, депрессия, что лимитирует курсовое применение препарата в клинической практике. Кроме того, антидофаминергические препараты из группы прокинети́ков при длительном приеме могут приводить к развитию гиперпролактинемии, галактореи и гинекомастии, что также ограничивает их длительное назначение [45, 63].

По результатам клинических исследований домперидон был связан с сердечными аритмиями из-за его спо-

Таблица 3. Механизмы действия различных прокинетики
Table 3. Mechanisms of action of various prokinetics

Лекарственное средство Medicinal product	Механизм действия Mechanism of action
Метоклопрамид Metoclopramide Домперидон Domperidone Итоприда гидрохлорид* Itopride hydrochloride*	Антагонисты (блокаторы) D₂-рецепторов допамина / Antagonists (blockers) of dopamine D₂ receptors *Для итоприда гидрохлорида: дополнительное ингибирование ацетилхолинэстеразы *For itopride hydrochloride: additional inhibition of acetylcholinesterase
Цизаприд / Cisapride Мозаприд / Mosapride Наронаприд / Naronapride Прукалоприд / Prucalopride Тегасерод / Tegaserod Велусетраг / Velusetrag Фелцисетраг / Felcisetrag	Агонисты 5-HT₄-рецепторов серотонина увеличивают тонус НПС и амплитуду перистальтических сокращений пищевода Serotonin 5-HT ₄ receptor agonists increase the LES tone and the amplitude of esophageal peristalsis
Цинитаприд / Cinitapride	Агонист 5-HT₁ и 5-HT₄, а также антагонист 5-HT₂-рецепторов / 5-HT₁ and 5-HT₄ receptor agonist and 5-HT₂ receptor antagonist
Акотиамид / Acotiamide	Антагонист мускариновых M₁ и M₂ рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы Muscarinic M ₁ and M ₂ receptor antagonist, as well as acetylcholinesterase inhibitor
Эритромицин / Erythromycin Азитромицин / Azithromycin Митемцинал / Mitemincinal Камицинал / Camincinal	Агонисты мотилина — пептидного гормона пищеварительного тракта, участвующего в иницировании III фазы мигрирующих миоэлектрических комплексов желудка Motilin receptor agonists — a peptide hormone of the digestive tract involved in the phase III initiation of gastric migrating myoelectric complexes
Реламорелин (RM-131) Relamorelin (RM-131) Улиморелин / Ulimorelin	Агонисты грелина / Ghrelin agonists
Баклофен / Baclofen Лесогаберан / Lesogaberan	Селективные агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-В), ингибируют преходящее расслабление НПС и профилактируют возникновение эпизодов патологического рефлюкса Selective gamma-aminobutyric acid (GABA-B) receptor agonists inhibit transient LES relaxation and prevent the occurrence of pathological reflux episodes
Алвимопан / Alvimopan	Антагонист μ-опиоидных рецепторов периферического действия Peripherally acting μ-opioid receptor antagonist
Традипитант / Tradipitant	Селективный антагонист рецептора нейрокина-1 Selective neurokinin-1 receptor antagonist
Декслоксиглумид Dexloxiglumide	Антагонист рецептора холецистокинина-1 Cholecystokinin-1 receptor antagonist
Ботулотоксин Botulinum toxin	Блокирование выработки ацетилхолина — нейромедиатора, ответственного за нейромышечную передачу импульса Blocking the production of acetylcholine — a neurotransmitter responsible for neuromuscular transmission

способности блокировать калиевые каналы проводящей системы миокарда, что привело к внесению в инструкции к препарату рекомендации по ограничению длительности его приема. Кроме того, Европейская фармакопея перевела препарат из статуса «безрецептурный» в статус «отпускается по рецепту врача». По сравнению с метоклопрамидом домперидон имеет более низкий риск сердечно-сосудистых событий в целом при назначении его менее 30 мг/сут, такая дозировка не вызывает удлинения интервала QT, согласно метаанализу профиля сердечной безопасности препарата в 2018 г. [64], но рекомендуется избегать назначения домперидона, если скорректированный интервал QT на электрокардиограмме пациента составляет >470 мс у мужчин и >450 мс у женщин [61]. Кроме того, сообщается, что следует соблюдать осторожность при одновременном назначении домперидона с агентами, которые изменяют или метаболизируются цитохромом P450 (CYP) 3A4 (например, эритромицин), поскольку лекарственные взаимодействия могут быть связаны с риском внезапной сердечно-сосудистой смерти [65].

Необходимо отметить, что в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ [1, 66] в качестве препарата выбора из группы прокинетики рекомендовано назначение итоприда гидрохлорида, который помимо блокирования D₂-рецепторов ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу, регулируя выработку ацетилхолина, который усиливает прокинетику действие препарата. Результаты пилотного исследования [67] показывают, что прием итоприда гидрохлорида в дозировке 150 мг/сут на протяжении 4 нед. существенно уменьшает частоту патологических рефлюксов и облегчает симптомы ГЭРБ без каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

При использовании итоприда гидрохлорида (Ганатон®) в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно повышает тонус НПС и стимулирует моторно-эвакуаторную функцию желудка, улучшает его аккомодацию [48, 68]. Итоприда гидрохлорид в комбинации с ИПП показал свою эффективность и в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ [69].

Высокий профиль безопасности итоприда гидрохлорида также был отмечен экспертами Римского фонда по изучению функциональных гастроинтестинальных расстройств в отношении терапии ФД. При этом эффективность препарата доказана не только при лечении постпрандиального дистресс-синдрома [70], но и при лечении эпигастральной боли и смешанного варианта диспепсии вне зависимости от механизма ее возникновения. Положительное влияние прокинетики на симптомы различных клинических вариантов диспепсии подтверждено в ряде метаанализов и систематических обзоров [71, 72]. Так, по данным двух крупных метаанализов, терапия препаратом итоприда гидрохлорида сопровождалась более выраженным купированием симптомов диспепсии по сравнению с другими прокинетики [70, 72], при этом частота нежелательных явлений при приеме итоприда гидрохлорида была сопоставима с таковой в группе плацебо [73, 74]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании G. Holtmann et al. [74] с участием 523 пациентов с ФД итоприда гидрохлорид не увеличивал длительность интервала QT даже при применении увеличенных в 3 раза дозировок в течение 8 нед.

Важно подчеркнуть, что все упомянутые исследования проведены на оригинальном препарате итоприда гидрохлорида (Ганатон®) и экстраполировать их результаты на воспроизведенные препараты итоприда гидрохлорида не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям ключевое место в формировании и персистенции симптомов ГЭРБ отводится нарушениям моторики пищевода и желудка, которые приводят к ретроградным забросам содержимого желудка (а у части пациентов — и двенадцатиперстной кишки) в дистальный отдел пищевода. Указанный факт обосновывает целесообразность добавления прокинетики в схемы терапии ГЭРБ дополнительно к ИПП, прежде всего при наличии ДГЭР, а также при сочетанном течении ГЭРБ и ФД.

В качестве препарата выбора из группы прокинетики, учитывая доказанную эффективность и высокий профиль безопасности, оптимально рекомендовать назначение итоприда гидрохлорида.

Литература / References

- 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.]
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018;67(3):430–440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
- 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.
- Savarino E., Marabotto E., Bodini G. et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017;63(3):175–183. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Terapevticheskiy arkhiv. 2011;83(1):45–50 (in Russ.).]
- Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. Dis Esophagus. 2016;29(2):159–165. DOI: 10.1111/dote.12310.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации. 2014. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752> (дата обращения: 21.02.2023). [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Barrett's esophagus. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association. 2014. (Electronic resource.) URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752> (access date: 21.02.2023) (in Russ.).]
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. M.: GEOTAR-Media, 2019 (in Russ.).]
- Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012;(1):18–24. [Maev I.V., Samsonov A.A., Belyi P.A., Lebedeva E.G. Gastroesophageal reflux disease is the leading acid-dependent pathology of the upper gastrointestinal tract. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2012;(1):18–24 (in Russ.).]
- Cook M.B., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1050–1061. DOI: 10.1093/aje/kwi325.
- Thukkani N., Sonnenberg A. The influence of environmental risk factors in hospitalization for gastro-oesophageal reflux disease-related diagnoses in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(8):852–861. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04245.x.
- Sonnenberg A., Massey B.T., Jacobsen S.J. Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries. Dig Dis Sci. 1994;39(1):183–188. DOI: 10.1007/BF02090080.
- Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
- Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H. et al. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. Gastroenterology. 2010;139(6):1902–1911.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.019.
- Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(11):1399–1412.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
- Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник Казанской медицинской школы. 2014;1(4):44–48. [Livzan M.A., Kolbina M.V., Matoshina I.V. Adipose tissue hormones and non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. Kazan medical school diary. 2014;1(4):44–48 (in Russ.).]
- Abdelkader N.A., Montasser I.F., Bioumy E.E., Saad W.E. Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2015;28(7):691–698. DOI: 10.1111/dote.12271.
- Nelsen E.M., Kirihara Y., Takahashi N. et al. Distribution of body fat and its influence on esophageal inflammation and dysplasia in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):728–e762. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.007.
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Терапевтический архив. 2016;88(2):21–27. [Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevets T.S., Kiselev I.E. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. Terapevticheskiy arkhiv. 2016;88(2):21–27 (in Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh201688221-27.
- Маев И.В., Юренев Г.Л. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2019;91(2):126–133. [Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. Terapevticheskiy arkhiv. 2019;91(2):126–133 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000099.
- Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. Уральский медицинский журнал. 2015;1(124):132–137. [Gaus O.V., Akhmedov V.A. Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis. Ural medical journal. 2015;1(124):132–137 (in Russ.).]
- Mikolasevic I., Poropat G., Filipec Kanizaj T. et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:6670065. DOI: 10.1155/2021/6670065.
- Wijarnpreecha K., Panjwatanan P., Thongprayoon C. et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Saudi Journal of Gastroenterology. 2017;23(6):311–317. DOI: 10.4103/sjg.sjg_161_17.

24. Hung W.-C., Wu J.-S., Yang Y.-C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease vs. obesity on the risk of erosive oesophagitis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(12):1143–1149. DOI: 10.1111/eci.12348.
25. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013;11(3):125–129. [Gaus O.V., Akhmedov V.A. Clinical, biochemical and immunological features of cholelithiasis associated with metabolic syndrome. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine*. 2013;11(3):125–129 (in Russ.).]
26. Khan A., Kim A., Sanossian C., Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1627–1638. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1627.
27. Di Ciaula A., Molina-Molina E., Bonfrate L. et al. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystomized patients. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(3):e13066. DOI: 10.1111/eci.13066.
28. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения пищевода при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;5:28–36. [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. Morphofunctional changes of the esophagus at GERD in relation to refluxate nature. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;5:28–36 (in Russ.).]
29. Fass O.Z., Mashimo H. The Effect of Bariatric Surgery and Endoscopic Procedures on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(1):35–45. DOI: 10.5056/jnm20169.
30. Fox M., Barr C., Nolan S. et al. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):439–444. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.013.
31. Kahrilas P.J. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(Suppl 5):S4–S19. DOI: 10.3949/ccjm.70.suppl_5.s4.
32. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P. et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):437–449. DOI: 10.1080/17512433.2020.1752664.
33. Poudereux P., Verdier E., Kahrilas P.J. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. *Lower esophageal sphincter. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(2):G242–G247. DOI: 10.1152/ajpgi.00301.2002.
34. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2014;2:76–81. [Bordin D.S. "Acid pocket" as a pathogenetic basis and therapeutic target for gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;2:76–81. (in Russ.).]
35. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;21(4):4–13. [Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Gastroesophageal reflux disease resistant to proton pump inhibitor therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(4):4–13 (in Russ.).]
36. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
37. Vakli 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):1900–1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
38. Бордин Д.С., Никольская К.А., Бакулин И.Г. и др. Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021. [Bordin D.S., Nikolskaya K.A., Bakulin I.G. et al. Medical decision support system. *Gastroenterology: Clinical treatment protocols*. М.: "НИОЗММ"; 2021 (in Russ.).]
39. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. Под ред. О.М. Драпкиной. М.: Видокс; 2019. [Alekseyenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for general practitioners. *Drapkina O.M., ed. М.: Vidoks; 2019 (in Russ.).]*
40. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
41. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E. CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
42. Bischoff S.C., Barazzoni R., Busetto L. et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases — Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2364–2405. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.07.003.
43. Mathus-Vliegen E.M., Tygat G.N. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1246–1252. DOI: 10.1080/003655202761020498.
44. Mathus-Vliegen E.M., van Weeren M., van Eerten P.V. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2-3):161–168. DOI: 10.1159/000075525.
45. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):71–77. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2018;28(1):71–77 (in Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77.
46. Weijenborg P.W., Cremonini F., Smout A.J., Bredenoord A.J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):747–757.e350. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x.
47. 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.
48. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40(4):350–356.
49. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. РМЖ. 2012;15:768. [Livzan M.A., Osipenko M.F. Syndrome of cross functional diseases of the digestive tract. *RMJ*. 2012;15:768 (in Russ.).]
50. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2431–2440. DOI: 10.1007/s10620-009-1076-x.
51. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C. et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197.
52. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1385–1390. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8.
53. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J. et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412–2419. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412.
54. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones*. 2011;43(4):233–236.
55. Miyamoto M., Haruma K., Takeuchi K., Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(5):746–751. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05218.x.
56. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on

- Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854.
57. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538.
58. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–285. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z.
59. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H. et al. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):453–481. DOI: 10.5056/jnm21077.
60. Gastroesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
61. Camilleri M., Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol.* 2021;12:711500. DOI: 10.3389/fphar.2021.711500.
62. Goelen N., Jones M., Huang I.H. et al. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J.* 2023;11(2):146–162. DOI: 10.1002/ueg2.12362.
63. DiPalma J.R. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician.* 1990;41(3):919–924.
64. Bor S., Demir M., Ozdemir O., Yuksel K. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(9):1331–1346. DOI: 10.1177/2050640618799153.
65. 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.
66. Маев И.В., Бордин Д.С., Андреев Д.Н. Тактика врача-гастроэнтеролога: практическое руководство. Под ред. И.В. Маева. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2021.
- [Maev I.V., Bordin D.S., Andreev D.N. Tactics of a gastroenterologist: a practical guide. Maev I.V., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russ.).]
67. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4214. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210.
68. Мишушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008;3:20–24.
- [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology.* 2008;3:20–24 (in Russ.).]
69. Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y. et al. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *Journal of Asthma.* 2019;15:1–9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204.
70. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371.
71. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
72. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):233–243. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6.
73. Abid S., Jafri W., Zaman M.U. et al. Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):74–80. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i1.74.
74. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832–840. DOI: 10.1056/NEJMoa052639.
- 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.
- Бордин Дмитрий Станиславович** — д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логина ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-2815-3992.
- Лисовский Максим Андреевич** — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.
- 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 15.03.2023.**
- Поступила после рецензирования 05.04.2023.**
- Принята в печать 26.04.2023.**

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, 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.

Dmitry S. Bordin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, bldg. 6, Entuziastov Road, Moscow, 111123, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, bldg. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2815-3992.

Maxim M. Lisovskiy — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

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 15.03.2023.

Revised 05.04.2023.

Accepted 26.04.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7

Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение

М.И. Скалинская¹, Р.В. Деев¹, Е.В. Пресняков², И.А. Чекмарева³, Е.В. Сказываева¹, И.Г. Бакулин¹

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ООО «Гистографт», Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С современных позиций теоретической гистологии под термином «гистион» принято подразумевать временную или постоянную клеточную ассоциацию, чья совокупная функциональная активность направлена на достижение значимого структурного и иных видов гомеостаза. Модельное понятие «гистион» может быть успешно применено для анализа структуры, функции и их нарушений, в том числе для характеристики так называемого кишечного эпителиального барьера. Имеющиеся научные данные свидетельствуют об участии синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в патоморфогенезе ряда заболеваний, в том числе при язвенном колите и болезни Крона, относящихся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), что делает проблему регуляции проницаемости кишечного барьера одной из самых актуальных и для патоморфологов, и для клиницистов. В обзоре объединены и упорядочены представления о гистиионе эпителиального кишечного барьера, особенностях механизмов его регуляции у пациентов с ВЗК, а также о методах оценки кишечной проницаемости у этой категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гистион, кишечный эпителиальный барьер, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Скалинская М.И., Деев Р.В., Пресняков Е.В., Чекмарева И.А., Сказываева Е.В., Бакулин И.Г. Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(5):292–299. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7.

Histione of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance

M.I. Skalinskaya¹, R.V. Deev¹, E.V. Presnyakov², I.A. Chekmareva³, E.V. Skazyvaeva¹, I.G. Bakulin¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²Histograff LLC, Moscow, Russian Federation

³A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

From the modern standpoint of theoretical histology, the term "histione" is commonly understood to mean a temporary or permanent cellular association, whose combined functional activity is aimed at achieving significant structural and other types of homeostasis. The model concept of histione can be successfully applied to analyze the structure, function and their disorders, including characterizing the so-called intestinal epithelial barrier. The available scientific data indicate the involvement of increased intestinal permeability syndrome in the pathomorphogenesis of a number of diseases, including ulcerative colitis and Crohn's disease, related to inflammatory bowel diseases (IBD), which makes the problem of regulating the intestinal barrier permeability one of the most urgent for pathologists and clinicians. The article combines and organizes ideas about the histione of the intestinal epithelial barrier, the patterns of its regulation mechanisms in patients with IBD, as well as methods for assessing intestinal permeability in this patient cohort.

KEYWORDS: histione, intestinal epithelial barrier, increased intestinal permeability, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases.

FOR CITATION: Skalinskaya M.I., Deev R.V., Presnyakov E.V., Chekmareva I.A., Skazyvaeva E.V., Bakulin I.G. Histione of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(5):292–299 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7.

ВВЕДЕНИЕ

С современных позиций теоретической гистологии под термином «гистион» принято подразумевать временную или постоянную клеточную ассоциацию, чья совокуп-

ная функциональная активность направлена на достижение значимого структурного и иных видов гомеостаза [1, 2]. Среди исследователей нет единого мнения относительно иерархического положения гистиона. Часть специалистов

относят его к промежуточному уровню — между клеточным и тканевым, некоторые — к уровню между тканевым и органным. Модельное понятие «гистион» может быть успешно применено для анализа структуры, функции и их нарушений, в том числе для характеристики так называемого кишечного эпителиального барьера. Эпителиальный барьер желудочно-кишечного тракта, его проницаемость, механизм его регуляции и вклад отклонений в развитие патологических состояний — все это предмет обсуждения мировым профессиональным сообществом на протяжении многих лет, по мере получения новых знаний с нарастающей интенсивностью. В 2020 г. был разработан первый мультидисциплинарный национальный консенсус по проблеме синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, в котором не только структурированы и обобщены имеющиеся сведения о проблеме, но и утверждено определение «синдром повышенной проницаемости слизистых оболочек» [3]. Однако в зарубежной литературе более часто используется термин «повышенная кишечная проницаемость».

Кишечный барьер — это гистион со сложной многоуровневой морфофункциональной, физико-химической и иммунобиологической структурой, обеспечивающий протективную функцию организма, регулирующий поступление веществ из внешней среды (рис. 1). Структурными основами ряда заболеваний с преимущественным поражением кишечника считают повреждение элементов эпителиальной выстилки и супраэпителиального аппарата (эпителиальная слизь и гликокаликс), белков межклеточной адгезии, формирующих простые, плотные, адгезионные контакты и десмосомы (окклюдин, клаудин, E-кадгерин, десмоколин-1 и др.), базальной мембраны, гистиоцитов, интра- и субэпителиальных лимфоцитов.

Повышение эпителиальной проницаемости приводит к парацеллюлярному переносу липосахаридов и антигенов из люминального пространства, что влечет за собой активацию иммунных клеток и повышение продукции провоспалительных цитокинов, а также хемокинов, ферментов, эйкозаноидов, адгезивных молекул и свободных радикалов.

Механические свойства эпителиальной ткани обеспечиваются зоной адгезии и десмосомами, а непосредственное соединение клеток происходит посредством взаимодействия трансмембранных белков (рис. 2). Многокомпонентность межэпителиальных контактов определяет селективность и степень проницаемости слизистой оболочки кишки и обеспечивает обмен низкомолекулярными веществами непосредственно между эпителиоцитами [4, 5].

НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (ВЗК)

Изучение проницаемости кишечного барьера у больных ВЗК важно для подтверждения или опровержения гипотезы о том, что ее нарушение, наряду с триггером неадекватного иммунного ответа, имеет решающее значение в патогенезе заболевания.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ПРИ ВЗК

Состояние слизи в составе кишечного барьера подвергается управляющему влиянию ряда факторов. Продукты метаболизма бактерий, такие как липополисахарид

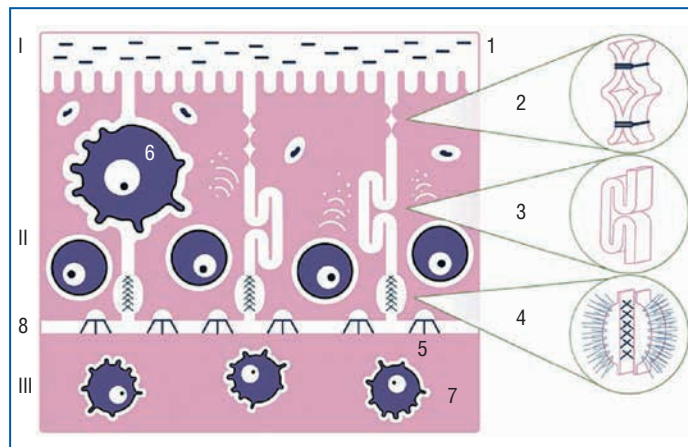


Рис. 1. Схема гистиона кишечного барьера (рис. авторов).

I — надэпителиальная (супраэпителиальная) часть — слизистый барьер; II — эпителиальный барьер; III — субэпителиальная часть — иммунный барьер; 1 — слизь, 2 — плотные контакты, 3 — простые контакты — интердигитации, 4 — десмосомы, 5 — полудесмосомы, 6 — интраэпителиальный лимфоцит, 7 — лимфоциты и гистиоциты рыхлой волокнистой соединительной ткани, 8 — базальная мембрана

Fig. 1. Schematic figure of the intestinal barrier histone (fig. of authors).

I — supraepithelial layer — mucous barrier; II — epithelial barrier; III — subepithelial layer — immune barrier; 1 — mucus, 2 — tight junctions, 3 — interdigitation junctions, 4 — desmosomes, 5 — hemidesmosomes, 6 — intraepithelial lymphocyte, 7 — lymphocytes and histiocytes of loose connective tissue, 8 — basal membrane

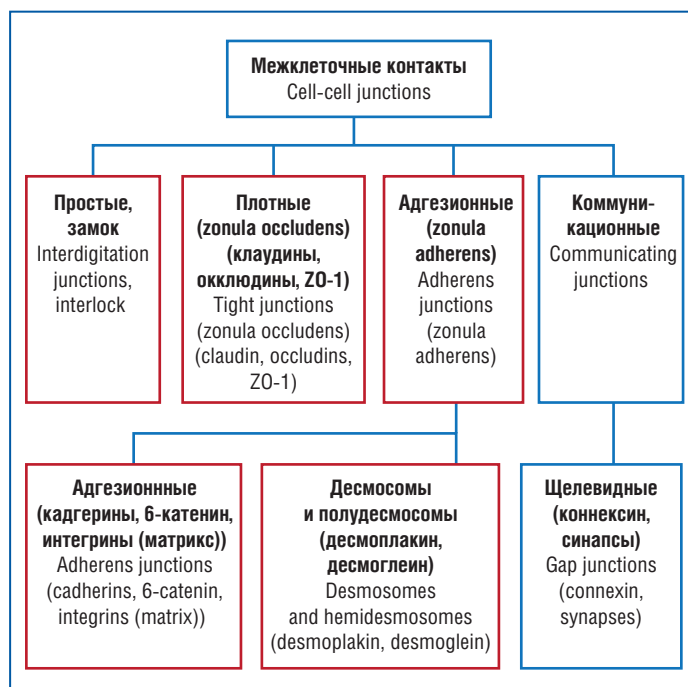


Рис. 2. Классификация межклеточных контактов человека (рис. авторов)

Fig. 2. Classification of intercellular junctions (fig. of authors)

(ЛПС) и пептидогликан, стимулируют секрецию слизи и восстанавливают свойства слизи [6]. Отдельные представители микробиоты — *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides fragilis* и *Ruminococcus gnavus* — разлагают слизь для собственного метаболизма, наиболее интенсивно при низ-

ком содержании клетчатки в рационе [7, 8]. Высказываются предположения, что некоторые бактерии (класс *Erysipelotrichia*, *Allobaculum*) обладают способностью увеличивать степень вязкости, что приводит к непроницаемости внутреннего слоя слизи толстой кишки, в то время как другие типы (*Proteobacteria* и *TM7*) имеют противоположные эффекты [9].

Иммунные клетки контактируют с представленными на поверхности бактериальных клеток углеводными структурами — гликоформами на основе различных моносахаридов, распознающихся посредством толл-подобных рецепторов (TLR). Рецепторы TLR2, TLR1, TLR6 и TLR4 распознают компоненты клеточной стенки бактерий; TLR5 распознает флагеллин: TLR2 и TLR4 в основном находятся в тонкой кишке, а TLR5 — в толстой кишке человека (рис. 3) [10, 11].

По данным исследований, микробиота кишечника лиц с ВЗК характеризуется низким микробным разнообразием, сниженным содержанием *Bifidobacterium spp.* [12, 13], *Lactobacillus spp.* [14] и *F. prausnitzii*, продуцирующих бутират [12, 13] с увеличением относительной численности *Bacteroidetes* [15], *Proteobacteria* [16], *Enterobacteriaceae* [15, 17]. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что изменения микробиоты более выражены при болезни Крона (БК), чем при язвенном колите (ЯК) [18–20].

Помимо антигенной стимуляции иммунной системы, лежащей в основе индукции воспалительного процесса, изменение состава микробиома влияет на качество плотности кишечного барьера: расширяется представительство первичных деградантов муцина и снижение бутиратпродуцирующих видов бактерий. Между тем бутират ингибирует активацию NF- κ B, что приводит к подавлению провоспалительных цитокинов у пациентов с ЯК, путем индукции апоптоза Т-клеток приводит к ингибированию ИНФ- γ -индуцированной активации STAT1, регулирующей экспрессию медиаторов воспаления в колоноцитах (синтаза оксида азота, ЦОГ-2) [21–23].

ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КОНТАКТОВ ПРИ ВЗК

Функционально белки клаудинов делятся на 2 группы: «герметизирующие» («плотные») и порообразующие («дырявые») клаудины. Избыточная экспрессия «герметизирующих» клаудинов увеличивает трансэпителиальное электрическое сопротивление, а экспрессия «дырявых» клаудинов увеличивает проницаемость эпителиального барьера. У пациентов с БК снижена экспрессия «герметизирующих» клаудинов (-3, -5 и -8), в то время как экспрессия порообразующего клаудина-2 повышена [24–26].

N. Gassler et al. [27] продемонстрировали, что экспрессия ZO-1 была снижена в слизистой оболочке пациентов с активным ВЗК. У пациентов с БК ZO-1, который обычно находится в апикальной части эпителиоцита кишки в плотных соединениях, транслоцируется на базолатеральную сторону, а также обнаруживается во внеклеточном матриксе собственной пластинки [28]. В то же время известно, что неправильная локализация белков плотных контактов может способствовать повышению проницаемости эпителиального барьера [28].

Сообщается о снижении уровня окклюдина и его перераспределении из плотных контактов при ЯК и БК [26, 29]. S.M. Krug et al. [30] продемонстрировали, что экспрессия трицеллюлина снижена в сигмовидной кишке у пациентов с ЯК, такие же результаты были получены в недав-

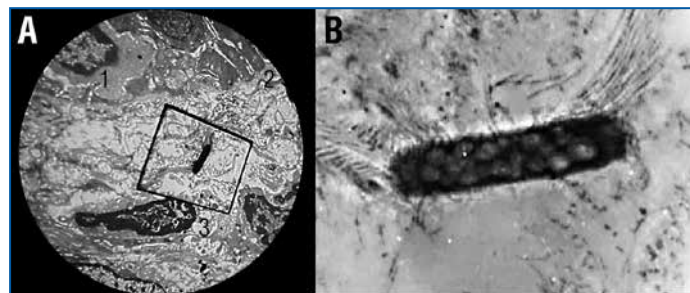


Рис. 3. Кишечная палочка в собственной соединительнотканной пластинке слизистой оболочки при обострении БК (собственные данные авторов).

1 — базальная часть эпителиоцитов; 2 — отечная базальная мембрана и собственная соединительнотканная пластинка слизистой оболочки; 3 — фибробласты. ТЭМ. А: $\times 4000$, В: $\times 25\ 000$

Fig. 3. *E. coli* within its lamina propria in exacerbation of Crohn's disease (authors data).

1 — epithelium basal cell; 2 — basement membrane and its lamina propria; 3 — fibroblasts. TEM. A: $\times 4000$, B: $\times 25\ 000$

нем исследовании J.-С.Е. Hu et al. [31] с дополнением того факта, что в период ремиссии экспрессия трицеллюлина нормализуется.

Установлено, что экспрессия JAM-A снижается в воспаленной слизистой оболочке при активном ВЗК [32, 33], что также может быть причиной изменения функционирования плотных контактов кишечного эпителия.

Роль десмосомального кадгерина десмоколлина-2 (Dsc2) в регуляции барьерной функции эпителиальных клеток кишечника изучена недостаточно. A. Raya-Sandino et al. [34] сообщили, что низкий уровень десмоколлина-2 ассоциирован с повышением кишечной проницаемости, снижением межклеточной адгезии и нарушением барьерной функции. Многолетние исследования авторского коллектива *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали важную роль десмоколлина-2 в регуляции образования межклеточных соединений кишечного эпителия, адгезии и функции эпителиального барьера путем контроля сил растяжения десмосом [34].

Современные научные обзоры, посвященные эпителиальной проницаемости при ВЗК, фокусируются на изменениях функции плотных контактов, однако кишечный барьер может быть нарушен на любом уровне гистиона, кроме того, тесные взаимодействия элементов барьера приводят к формированию замкнутой цепи, взаимно потенцируя и усугубляя увеличение проницаемости. Количество, структура и состав плотных контактов при повреждении либо воспалении модулируются, неизбежно влияя на микробиом и каскад иммунных реакций в подслизистом слое.

ОСОБЕННОСТИ СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОГО СЛОЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВЗК

Иммунные клетки, в том числе регулирующие кишечный барьер, в большинстве случаев функционируют в собственной пластинке или в эпителии слизистой оболочки кишечника и контактируют с люминальными антигенами непосредственно при нарушении эпителиального барьера. Цитокины и хемокины, растворимые белковые медиаторы, важные для межклеточной коммуникации, поддерживают гомеостаз слизистой оболочки кишечника, но также могут быть ключевыми факторами воспаления кишечника и связанных с воспалением повреждений. На-

пример, известно, что интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли, ИЛ-18, ИЛ-1 β и ИЛ-17 гиперэкспрессируются в воспаленном кишечнике и участвуют в повреждении его слизистой [35]. Пролиферация кишечного эпителия и гибель клеток могут быть индуцированы или ограничены цитокинами [36].

В исследованиях последних лет показано, что ряд цитокинов оказывает влияние на функцию кишечного барьера [37–39]. Так, ингибирование ИЛ-17А ассоциировалось в экспериментальной модели с повышенной проницаемостью эпителия, выявляемой по повышенным концентрациям в сыворотке растворимого CD14 и белка, связывающего ЛПС, а также повышенным концентрациям в плазме перорально вводимых сукралозы, лактулозы и маннитола [39]. С. Andrews et al. [37] указывают на связь повышения эпителиальной проницаемости при инактивации ИЛ-17 с нарушениями структуры плотных контактов в результате нарушения внутриклеточной локализации окклюдина и потери его взаимосвязи с F-актином. Некоторые исследования показали положительные эффекты, оказываемые ИЛ-10 на поддержание функционирования эпителиального барьера. Ингибирование рецептора ИЛ-10 в линиях эпителиальных клеток кишечника человека нарушало формирование барьера, что оценивалось по трансэпителиальному электрическому сопротивлению и усилению парацеллюлярного потока [38].

К.А. Kuhn et al. [39] представили данные, свидетельствующие о важной роли ИЛ-6 в поддержании эпителиального гомеостаза и защите при нарушении барьера. Механизм заключается в передаче сигналов ИЛ-6 через STAT3 для индукции экспрессии клаудина-1. Однако в работе R. Al-Sadi et al. [40], напротив, ИЛ-6 приписывается негативное воздействие на кишечную проницаемость за счет повышения экспрессии клаудина-2. Исследования *in vivo* демонстрировали защитную роль ИЛ-6 за счет высокого уровня пролиферации кишечного эпителия [38]. Подобные противоречия в результатах исследований указывают на динамичность ИЛ-6, который при продуцировании различными типами клеток и в отличающихся условиях может по-разному модулировать барьерную функцию.

А. Waddell et al. [41] исследовали взаимосвязь ИЛ-33 с нарушениями эпителиального барьера. В основе идеи проведенного эксперимента на мышах лежал известный факт того, что ректальные биоптаты пациентов с ЯК имеют повышенную экспрессию ИЛ-33 по сравнению с образцами без воспаления. По данным авторов, у мышей с генетической делецией ST2 рецептора ИЛ-33 было снижено трансэпителиальное электрическое сопротивление толстой кишки и повышена проницаемость для FITC-декстрана, что свидетельствует о том, что ИЛ-33 способствует барьерной функции эпителия толстой кишки. Однако авторы не полностью охарактеризовали механизм, с помощью которого ИЛ-33 способствовал целостности эпителиального барьера, и потенциальные эффекты ИЛ-33 на комплексы межэпителиальных соединений не оценивали [41].

Противоречащая этим результатам работа W.I. Ryu et al. [42], напротив, сообщает о снижении трансэпителиального электрического сопротивления и экспрессии клаудина-1, индуцированных стимулированной ИЛ-33 передачей сигналов в кератиноцитах человека.

В поддержку данных, представленных А. Waddell et al. [41], S. Sattler et al. [43] продемонстрировали способ-

ность ИЛ-33 к индукции защитных ИЛ-10-продуцирующих регуляторных В-клеток [41, 43]. Введение ИЛ-33 ускорило спонтанный колит у мышей с дефицитом ИЛ-10, но не вызывало воспаления кишечника у мышей дикого типа. Кроме того, перенос индуцированных ИЛ-33 регуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, мышам с дефицитом ИЛ-10 снижал тяжесть колита и отсрочивал начало заболевания [43].

Одним из механизмов длительного активного воспаления при ВЗК считается чрезмерная активация иммунных клеток слизистой оболочки, в том числе за счет повышенного антигенного воздействия микробиоты в результате нарушения проницаемости кишечника. Однако что первично — нарушение проницаемости и затем антигенная стимуляция с индукцией воспалительного процесса либо активация клеток воспаления, «цитокиновая атака» с последующим нарушением барьерной функции эпителия — в настоящий момент еще строго не доказано. Так или иначе, повышение эпителиальной проницаемости поддерживает и усугубляет воспалительный процесс в кишке, является основой для антигенной диссеминации, что, в свою очередь, ассоциировано с появлением внекишечных симптомов ВЗК.

Методы оценки эпителиальной проницаемости кишечного барьера

Большая часть методов исследования эпителиальной проницаемости в рутинной клинической практике не применяется, а стандартизация диагностических методов отсутствует. Некоторые из методов возможно применять только *ex vivo*, в частности оценку электрического сопротивления и потока специфических веществ с использованием культур эпителиальных клеток (наиболее часто — клеточная линия CaCo-2) [44].

Лабораторные методы оценки эпителиальной проницаемости кишечного барьера

Функциональные методы оценки эпителиальной проницаемости представляют собой измерение экскреции перорально введенных разнообразных молекул (лактоулоза, маннитол, сукралоза, сахароза, полиэтиленгликоль-4000/400 (PEG-4000/400) и др.) [45]. Наиболее распространенный метод — **двойной сахарный тест**, позволяющий на основании уровня экскреции с мочой двух неметаболизируемых сахаров (лактоулоза и маннитол), введенных перорально, сделать выводы о проницаемости эпителиального барьера [46]. Основой теста является предположение, что лактулоза проникает парацеллюлярно при нарушении кишечного барьера, в то время как более мелкие молекулы, такие как маннитол, проникают как трансцеллюлярно, так и парацеллюлярно, поэтому соотношение этих двух сахаров в плазме или моче отражает эпителиальную проницаемость с учетом различий в площади поверхности. Преимущества этого теста заключаются в неинвазивности, однако его проведение достаточно трудоемко, и на результат, несомненно, может повлиять функция мочевого выделительной системы.

Д.Д. Мухаметова и соавт. [47] описали применение «**тройного сахарного теста**», в котором отношении лактулоза/маннитол указывает на барьерную функцию тонкой кишки, а содержание сукралозы в моче — толстой кишки. В ряде работ описана возможность использования пяти

сахаров для оценки целостности кишечного барьера: сахарозы, лактулозы, 1-рамнозы, эритрита и сукралозы [48]. Сахароза используется в качестве маркера гастродуоденальной проницаемости, а соотношение эритрита и сукралозы — для оценки проницаемости кишечного барьера толстой кишки [48].

Один из валидизированных биомаркеров синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) ЛПС — структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Для изучения динамики и кинетики ЛПС кишечных бактерий применяются иммуноферментный анализ, латекс-агглютинация, коаггутинация, LAL-тест (*Limulus amoebocyte lysate*), полимеразная цепная реакция [49].

В норме ЛПС не проникает через кишечный барьер, но при нарушении проницаемости, в частности при поражении плотных контактов, происходит парацеллюлярный перенос ЛПС и других антигенов из люминального пространства [50]. Однако есть сведения о том, что в небольших количествах (≤ 5 пг) ЛПС обнаруживаются в кровотоке здоровых людей [49], а диета с высоким содержанием жиров временно увеличивает уровень ЛПС в крови у здоровых людей [49]. Методологии, используемые для обнаружения ЛПС в крови, подвергаются критике за неточность и противоречивые результаты [49], кроме того, источником ЛПС, идентифицированного в крови, могут быть бактерии ротовой полости, локальных инфекций, а не желудочно-кишечного тракта, поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью и использовать в сочетании с другими маркерами СПЭП.

В качестве альтернативы определения ЛПС предлагается измерение уровня **циркулирующих антител к ядру эндотоксина** (*Endotoxin core antibodies*, EndoCAb) в сыворотке крови. Можно отметить ряд работ, демонстрирующих взаимосвязь между высокими уровнями ЛПС либо EndoCAb и гистологическими признаками неалкогольной жировой болезни печени, ожирением, сахарным диабетом 2 типа [51]. Исследования в группе пациентов с ВЗК немногочисленны, часть из них не демонстрирует значимости этих показателей в дифференциальной диагностике ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК), что не снижает их диагностической ценности как метода оценки СПЭП, а подчеркивает возможность повреждения кишечного барьера и при ВЗК, и при СРК.

Определение уровня **D-лактата** в плазме крови, являющегося бактериальным метаболитом, также может отражать утрату барьерной функции кишки. Есть работы, показывающие, что при БК повышение концентрации D-лактата статистически значимо выше, чем в группе контроля [52].

Белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике (I-FABP), и диаминооксидаза (DAO) представляют собой цитозольные белки в эпителиальных клетках кишечника, которые немедленно поступают в кровоток при разрушении эпителиального барьера. I-FABP в большей степени выступают в качестве биомаркеров гибели энтероцитов и атрофии слизистой оболочки кишечника [53]. Повышение уровня этих белков выявлялось у пациентов с ишемией кишки, синдромом системного воспалительного ответа, некротизирующим энтероколитом, а также у пациентов с ВЗК, ожирением и целиакией [53].

Диаминооксидаза экспрессируется преимущественно на кончиках ворсинок эпителиоцитов слизистой кишки, в меньшем количестве — в почках и тимусе. По данным

литературы, уровень фермента в сыворотке крови снижен у пациентов с ВЗК независимо от уровня активности заболевания [54].

Как потенциальный биомаркер СПЭП рассматривается **липокалин-2**, преимущественно экспрессирующийся нейтрофилами и эпителиальными клетками пищеварительной трубки. Усиление экспрессии происходит при активации TLR в процессе иммунного воспалительного ответа [55]. Показано, что сывороточный уровень липокалина-2 в комплексе с металлопротеазой-9 коррелирует с активностью заболевания при ВЗК [55], что может быть использовано в качестве маркеров заживления слизистой оболочки.

Высказывается предположение, что уровни **зонулина** в сыворотке или плазме отражают функциональную состоятельность кишечного барьера, и несколько состояний были связаны с повышенными уровнями зонулина [56]. Опубликованы результаты исследований, указывающих на то, что уровень сывороточного зонулина статистически значимо отличается у пациентов с целиакией, ВЗК и СРК по сравнению с группой контроля [56, 57]. Кроме того, уровень не только сывороточного, но и фекального зонулина у пациентов с ВЗК был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля [57]. Интересны недавние сообщения о том, что тест-системы, направленные на выявление уровня зонулина (прегаптоглобин-2), перекрестно реагируют на гаптоглобин и фактор комплемента C3 [57], что требует осторожности в оценке наличия СПЭП при высоком уровне зонулина до тех пор, пока методология не будет полностью усовершенствована.

Предполагается, что **цитруллин** является маркером снижения массы энтероцитов [58]. Недавний систематический обзор продемонстрировал, что цитруллин отрицательно коррелирует с тяжестью кишечных заболеваний при энтеропатиях, возникающих, например, при целиакии и БК [58, 59]. Считается, что потеря эпителиальной массы тонкой кишки приводит к повышению ее проницаемости. Так, было обнаружено, что уровень циркулирующего цитруллина снижается у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток из-за орального и желудочно-кишечного мукозита (приводящего к потере эпителиальной массы) в результате интенсивной миелоаблативной терапии [59]. Одно из первых клинических исследований, проведенное N.M. Blijlevens et al. [60], показало, что низкий уровень цитруллина в сыворотке крови соответствует тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Уровень цитруллина в плазме предположительно может зависеть от всасывания из пищи [58]. Однако стоит отметить, что содержится он практически только в арбузе (1 г цитруллина на 780 г мякоти арбуза), но при этом по результатам исследований увеличение потребления арбуза в течение трех недель не увеличило концентрацию цитруллина в плазме [58].

Глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2) представляет собой продукт расщепления глюкагона и трофический фактор, специфичный для кишечника, секретирующийся энтероэндокринными клетками эпителия кишечника [58, 59]. В опубликованном обзоре D.J. Drucker et al. [61] показано, что GLP-2 у мышей снижает парацеллюлярный транспорт ионов и малых молекул и ингибирует эндоцитозное поглощение макромолекул, следовательно, снижение уровня GLP-2 может указывать на нарушение барьерной функции кишки.

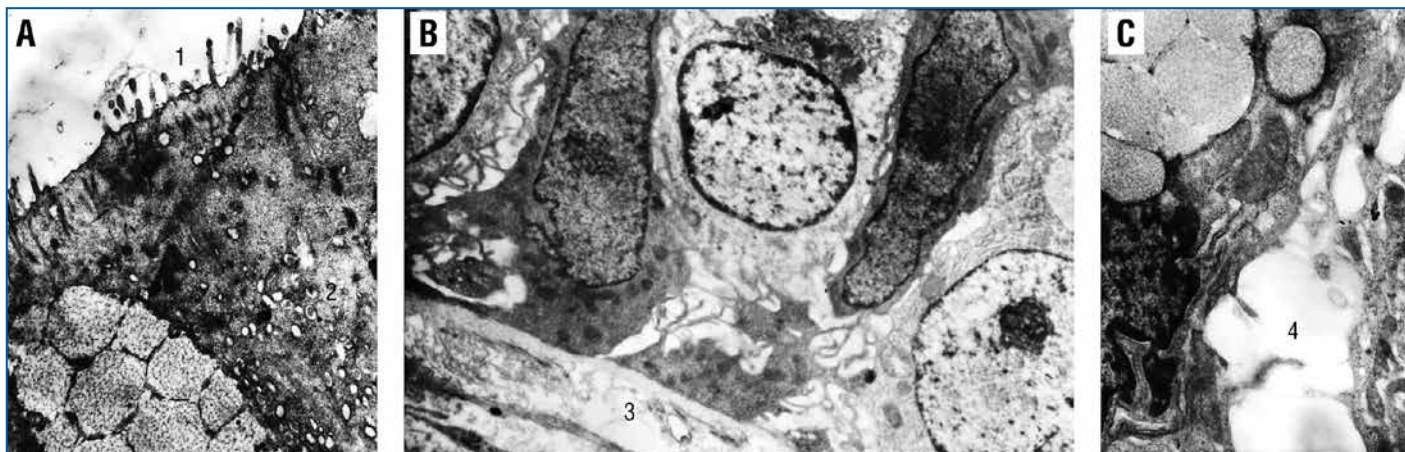


Рис. 4. Ультраструктура апикального (А), базального (В) и латерального (С) компартментов эпителия (сигмовидная/подвздошная кишка) при обострении БК (собственные данные авторов).

1 — атрофия микроворсинок на апикальной поверхности энтероцита; 2 — многочисленные везикулы с электроннопрозрачным содержимым в цитоплазме; 3 — отек базальной мембраны; 4 — расширенные межклеточные пространства. ТЭМ. А, В, С: $\times 8000$

Fig. 4. Ultrastructure of the apical (A), basal (B) and lateral (C) epithelial compartments (sigmoid/ileum) in exacerbation of Crohn's disease (authors data).

1 — microvillus atrophy on the apical surface of the enterocyte; 2 — cytoplasmic vesicles with electron-light contents; 3 — basement membrane edema; 4 — expansion of intercellular spaces. TEM. A, B, C: $\times 8000$

Косвенным маркером СПЭП может служить **кальпротектин**, поскольку его уровень зависит от интенсивности воспалительного процесса в кишечнике. Кальпротектин высвобождается при активации клеток или их гибели. Фекальный кальпротектин показал диагностическую точность для дифференциального диагноза ВЗК и СРК и был предложен для контроля эффективности терапии [59].

Помимо кальпротектина в качестве маркеров эпителиальной проницаемости были предложены секреторный IgA и дефензины. Выявлено повышение секреторного IgA у пациентов с целиакией, изменение уровня дефензинов — у пациентов с ВЗК [59]. Одним из наиболее распространенных ингибиторов сериновых протеаз в кровотоке является **$\alpha 1$ -антитрипсин (ААТ)** [59], который в основном продуцируется гепатоцитами, но также секретируется макрофагами, энтероцитами и клетками Панета [59].

Известно, что уровень ААТ коррелирует с активностью БК, а клиренс ААТ в кале является маркером тяжести клинического заболевания при ВЗК [59]. Вследствие нарушения слизистого барьера ААТ проникает из сыворотки в кишечник, где он устойчив к деградации под влиянием пищеварительных ферментов, и определение его в кале может отражать степень нарушения кишечного барьера [59].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Поскольку кишечный барьер — это гистион, несущий строгую организационную структуру, то, безусловно, морфологические методы исследования — это ключевое звено в визуализации его повреждений, свидетельствующих о воспалении и, соответственно, нарушении целостности барьера (рис. 4). С помощью иммуногистохимического исследования возможно выполнить оценку топической локализации и плотности белков плотных контактов, например клаудинов и окклюдинов, и их распределение в клетке, а также оценить плотность и секреторную активность бокаловидных клеток. В целом данные методики представляют большой научный интерес, но ограничены или не применимы в рутинной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостность кишечного барьера имеет большое значение для лимитирования контакта патогенных антигенов с иммунными клетками собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки. Кроме того, эпителиальные клетки кишки способны эндоцитировать бактерии, изолировать и нейтрализовать токсины и обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, секретировать факторы, способствующие восстановлению эпителия. Регулируемый кишечный барьер необходим также для контролируемого транспорта антигена к резидентным иммунным клеткам в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и тем самым для поддержания обучения иммунной системы. Нарушение кишечного барьера приводит к хроническому воспалению кишки и чрезмерной стимуляции иммунной системы слизистой оболочки.

Литература / References

1. Клочков Н.Д. Гистион как элементарная морфофункциональная единица. Морфология. 1997;112(5):87–88. [Klochkov N.D. Histion as an elementary morphofunctional unit. Morfologiya. 1997;112(5):87–88 (in Russ.).]
2. Данилов Р.К., Боровая Н.Д., Клочков Т.Г. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований). Морфология. 2000;118(4):7–16. [Danilov R.K., Borovaya N.D., Klochkov T.G. Experimental and histological analysis of histogenesis and tissue regeneration (some results of the 20th century and prospects for further research). Morfologiya. 2000;118(4):7–16 (in Russ.).]
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):121–278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):121–278 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.]
4. Rosenthal R., Günzel D., Piontek J. et al. Claudin-15 forms a water channel through the tight junction with distinct function compared to claudin-2. Acta Physiol (Oxf). 2020;228(1):e13334. DOI: 10.1111/apha.13334.

5. Shukla P.K., Gangwar R., Manda B. et al. Rapid disruption of intestinal epithelial tight junction and barrier dysfunction by ionizing radiation in mouse colon in vivo: protection by N-acetyl-L-cysteine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(9):G705–G715. DOI: 10.1152/ajpgi.00314.2015.
6. Petersson J., Schreiber O., Hansson G.C. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(2):G327–G333. DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
7. Makki K., Deehan E.C., Walter J., Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
8. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut.* 2020;69(12):2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
9. Johansson M.E., Jakobsson H.E., Holmén-Larsson J. et al. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe.* 2015;18(5):582–592. DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007.
10. Chassaing B., Gewirtz A.T. Identification of inner mucus-associated bacteria by laser capture microdissection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7:157–160. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.009.
11. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients.* 2018;10:203. DOI: 10.3390/nu10020203.
12. Andoh A., Kuzuoka H., Tsujikawa T. et al. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2012;47(12):1298–1307. DOI: 10.1007/s00535-012-0605-0.
13. 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(5):631–637. DOI: 10.1136/gut.2010.223263.
14. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53(5):685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403.
15. Lo Presti A., Zorzi F., Del Chierico F. et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2019;10:1655. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01655.
16. Zuo T., Ng S.C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:2247. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02247.
17. Aldars-García L., Chaparro M., Gisbert J.P. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2021;9(5):977. DOI: 10.3390/microorganisms9050977.
18. Pascal V., Pozuelo M., Borrue N. et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):813–822. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
19. Ryan F.J., Ahern A.M., Fitzgerald R.S. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):1512. DOI: 10.1038/s41467-020-15342-5.
20. Mei L., Zhou J., Su Y. et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):105. DOI: 10.1186/s12876-021-01693-w.
21. Luhrs H., Gerke T., Muller J.G. et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(4):458–466. DOI: 10.1080/003655202317316105.
22. Zimmerman M.A., Singh N., Martin P.M. et al. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(12):G1405–G1415. DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011.
23. Hudcovic T., Kolinska J., Klepetar J. et al. Protective effect of *Clostridium tyrobutyricum* in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(2):356–365. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04498.x.
24. Rosenthal R., Milatz S., Krug S. et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 11):1913–1921. DOI: 10.1242/jcs.060665.
25. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375.
26. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
27. Gassler N., Rohr C., Schneider A. et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2001;281:G216–G228. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.1.G216.
28. Oshitani N., Watanabe K., Nakamura S. et al. Dislocation of tight junction proteins without F-actin disruption in inactive Crohn's disease. *Int J Mol Med.* 2005;15:407–410. PMID: 15702229.
29. Poritz L.S., Harris L.R., Kelly A.A., Koltun W.A. Increase in the Tight Junction Protein Claudin-1 in Intestinal Inflammation. *Dig Dis Sci.* 2011;56(10):2802–2809. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
30. Krug S.M., Bojarski C., Fromm A. et al. Tricellulin in Crohn's disease and ulcerative colitis. *FASEB J.* 2010;24:998.1. DOI: 10.1096/fasebj.24.1_supplement.998.1.
31. Hu J.E., Weiß F., Bojarski C. et al. Expression of tricellular tight junction proteins and the paracellular macromolecule barrier are recovered in remission of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):141. DOI: 10.1186/s12876-021-01723-7.
32. Vetrano S., Rescigno M., Cera M.R. et al. Unique Role of Junctional Adhesion Molecule-A in Maintaining Mucosal Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2008;135:173–184. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.002.
33. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil Transmigration in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Differential Expression of Epithelial Intercellular Junction Proteins. *Am J Pathol.* 2001;159(6):2001–2009. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
34. Raya-Sandino A., Luissint A.C., Kusters D.H.M. et al. Regulation of intestinal epithelial intercellular adhesion and barrier function by desmosomal cadherin desmocollin-2. *Mol Biol Cell.* 2021;32(8):753–768. DOI: 10.1091/mbc.E20-12-0775.
35. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):141–153. DOI: 10.1038/nri3608.
36. Grabinger T., Bode K.J., Demgenski J. et al. Inhibitor of Apoptosis Protein-1 Regulates Tumor Necrosis Factor-Mediated Destruction of Intestinal Epithelial Cells. *Gastroenterology.* 2017;152(4):867–879. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.019.
37. Andrews C., McLean M.H., Durum S.K. Cytokine Tuning of Intestinal Epithelial Function. *Front Immunol.* 2018;9:1270. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01270.
38. Kominsky D.J., Campbell E.L., Ehrentraut S.F. et al. IFN-γ-mediated induction of an apical IL-10 receptor on polarized intestinal epithelia. *J Immunol.* 2014;192(3):1267–1276. DOI: 10.4049/jimmunol.1301757.
39. Kuhn K.A., Schulz H.M., Regner E.H. et al. Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):357–368. DOI: 10.1038/mi.2017.55.
40. Al-Sadi R., Ye D., Boivin M. et al. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene. *PLoS One.* 2014;9(3):e85345. DOI: 10.1371/journal.pone.0085345.
41. Waddell A., Vallance J.E., Moore P.D. et al. IL-33 Signaling Protects from Murine Oxazolone Colitis by Supporting Intestinal Epithelial Function. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2737–2746. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000532.
42. Ryu W.I., Lee H., Bae H.C. et al. IL-33 down-regulates CLDN1 expression through the ERK/STAT3 pathway in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2018;90(3):313–322. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.017.
43. Sattler S., Ling G.S., Xu D. et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun.* 2014;50(100):107–122. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.032.
44. Hartssock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. DOI: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
45. Stephan C.B., Giovanni B., Wim B. et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
46. Grootjans J., Thuijls G., Verdam F. et al. Noninvasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2(3):61. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61.
47. Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И., Кошкин С.А. и др. Оценка кишечной проницаемости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Лечебное дело.* 2016;1:46–51.
- [Mukhametova D.D., Abdulganiyeva D.I., Koshkin S.A. et al. Evaluation of intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease. *Lechebnoye delo.* 2016;1:46–51 (in Russ.).]
48. Van Wijck K., Verlinden T.J.M., van Eijk H.M.H. et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: A randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):245–251. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.06.014.

49. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 7:S470–S480. DOI: 10.1086/432000.
50. Rossignol D., Lynn M., Wittek A., Rose J. Elevated plasma levels of limulus amoebocyte lysate — reactive material. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1340. DOI: 10.1086/508223.
51. Kitabatake H., Tanaka N., Fujimori N. et al. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2017;23(4):712–722. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.712.
52. Cai J., Chen H., Weng M. et al. Diagnostic and Clinical Significance of Serum Levels of D-Lactate and Diamine Oxidase in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:8536952. DOI: 10.1155/2019/8536952.
53. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori*. 2010;58(2):162–168. PMID: 20229815.
54. Meng Y., Zhang Y., Liu M. et al. Evaluating Intestinal Permeability by Measuring Plasma Endotoxin and Diamine Oxidase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with High-dose Methotrexate. *Anticancer Agents Med Chem*. 2016;16(3):387–392. DOI: 10.2174/1871520615666150812125955.
55. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R. et al. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(5):388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003.
56. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weightloss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):108. DOI: 10.1186/s12902-02000594-5.
57. Wang X., Memon A.A., Palmér K. et al. The association of zonulin-related proteins with prevalent and incident inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):3. DOI: 10.1186/s12876-021-02075-y.
58. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008;27(3):328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.
59. Schoultz I., Keita Å.V. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020;9(8):1909. DOI: 10.3390/cells9081909.
60. Blijlevens N.M., Lutgens L.C., Schattenberg A.V., Donnelly J.P. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(3):193–196. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704563.
61. Drucker D.J., Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:561–583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170317.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Скалинская Мария Игоревна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-0769-8176.

Деев Роман Вадимович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-8389-3841.

Пресняков Евгений Валерьевич — научный сотрудник ООО «Гистографт»; 121205, Россия, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой б-р, д. 42, стр. 1, эт. 1, пом. 334, раб. 28; ORCID iD 0000-0003-1546-5129.

Чекмарева Ирина Александровна — д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией электронной микроскопии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 115093, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID iD 0000-0003-0126-4473.

Сказываева Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,

гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-8563-6870.

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; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

Контактная информация: Скалинская Мария Игоревна, e-mail: mskalinskaya@yahoo.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.04.2023.

Поступила после рецензирования 24.04.2023.

Принята в печать 22.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria I. Skalinskaya — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0769-8176.

Roman V. Deev — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8389-3841.

Evgeny V. Presnyakov — research worker of the Histograft LLC; 42, bldg. 1, 1st floor, room 334-28, Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1546-5129.

Irina A. Chekmareva — Dr. Sc. (Bio.), leading research worker, Head of the Laboratory of Electron Microscopy, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0126-4473.

Ekaterina I. Skazyvayeva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8563-6870.

Igor G. Bakulin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

Contact information: Maria I. Skalinskaya, e-mail: mskalinskaya@yahoo.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 03.04.2023.

Revised 24.04.2023.

Accepted 22.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-8

Диарейный синдром в практике врача-терапевта: алгоритм действий

М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

По частоте обращений за медицинской помощью диарея относится к числу распространенных жалоб и является важной проблемой здравоохранения. Острая диарея, как правило, носит инфекционный характер, а объем диагностических исследований направлен на оценку состояния пациента и уточнение этиологии возбудителя. Хроническая диарея имеет разнообразную этиологию, что ставит перед клиницистом сложную задачу проведения дифференциальной диагностики. Поэтому в большинстве руководств по соответствующей проблеме предложено применение алгоритмов, направленных на пошаговое исключение заболеваний, сопровождающихся диареей, от самых частых причин к более редким. Прежде всего необходимо провести детализацию жалоб, выявить наличие «красных флагов», собрать эпидемиологический, лекарственный и наследственный анамнез, провести оценку характера питания, диетических предпочтений пациента и их возможную взаимосвязь с появлением диареи. Общий осмотр позволяет выявить признаки дегидратации и мальабсорбции, наличие стигм основного заболевания. Также на первом этапе целесообразно проведение минимально необходимых лабораторно-инструментальных исследований. В последующем, при возникновении трудностей постановки диагноза, прибегают к повторной оценке клинической картины и назначению дополнительных методов обследования. Вместе с тем всем пациентам с острой и хронической диареей на этапе дообследования и верификации диагноза показана симптоматическая и патогенетическая терапия, дегидратация, своевременное выявление и коррекция электролитных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая диарея, хроническая диарея, алгоритм диагностики, целиакия, туберкулез кишечника, ишемический колит, радиационный колит, эозинофильный колит, микроскопический колит, болезнь Уиппла.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Диарейный синдром в практике врача-терапевта: алгоритм действий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):300–309. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-8.

Diarrheal syndrome in the practice of a general practitioner: medical algorithm

M.A. Livzan, O.V. Gaus, D.A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

According to the frequency of seeking medical care, diarrhea is one of the most common complaints, being an important health problem. Acute diarrhea, as a rule, is infectious in nature, thus, the scope of diagnostics is aimed at assessing the patient's condition and clarifying the pathogen etiology. Chronic diarrhea has a diverse etiology, which poses a difficult task for the clinician to conduct differential diagnosis. Therefore, most guidelines on the relevant problem suggest the use of medical algorithms aimed at step-by-step exclusion of diseases accompanied by diarrhea: from the most common causes to the more rare ones. First of all, it is necessary to detail complaints, identify the presence of red flags, collect an epidemiological, drug and hereditary history, assess the nutrition habits, dietary preferences of the patient and their possible association with the manifestation of diarrhea. The general examination reveals signs of dehydration and malabsorption, as well as the presence of stigma of the underlying disease. Also, at the first stage, it is advisable to conduct the minimum necessary laboratory and instrumental studies. Subsequently, if there are difficulties in establishing the diagnosis, it is advised to re-assess the clinical picture and prescribe additional examination methods. Alongside this, symptomatic and pathogenetic therapy, dehydration, timely detection and correction of electrolyte disorders should be indicated for all patients with acute and chronic diarrhea at the stage of further examination and diagnosis confirmation.

KEYWORDS: acute diarrhea, chronic diarrhea, diagnostic algorithm, celiac disease, intestinal tuberculosis, ischemic colitis, radiation colitis, eosinophilic colitis, microscopic colitis, Whipple disease.

FOR CITATION: Livzan M.A., Gaus O.V., Gavrilenko D.A. Diarrheal syndrome in the practice of a general practitioner: medical algorithm. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):300–309 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-8.

ВВЕДЕНИЕ

По частоте обращений за медицинской помощью диарея — одна из наиболее распространенных гастроинтестинальных жалоб среди больных и важная проблема для здравоохранения.

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям под диареей понимается увеличение частоты стула более трех раз в сутки и/или изменения формы кала, соответствующие типу 5 и выше по Бристольской шкале [1, 2]. По длительности течения диарею подраз-

деляют на острую (до 4 нед.) и хроническую (более 4 нед.) [1, 2], по механизму развития — на секреторную, осмолярную, эксудативную и дискинетическую [3].

Сообщается, что ежегодно диарея уносит жизни 1,5–2,0 млн человек в мире [4]. Безусловно, высокая летальность прежде всего приходится на долю острой диареи, ассоциированной с кишечными инфекциями, и характерна для развивающихся стран [5]. Истинную распространенность хронической диареи оценить достаточно сложно, но, по оценкам экспертов, проблема затрагивает до 5% взрослого населения [6].

Характеристика патогенетических типов диареи с примерами заболеваний, для которых они характерны, представлена в таблице 1.

ОСТРАЯ ДИАРЕЯ

Острая диарея, как правило, имеет инфекционную природу и не требует углубленного диагностического поиска. В большинстве случаев алгоритм диагностики ограничивается сбором эпидемиологического анамнеза и назначением анализов для определения этиологического фактора (анализ кала на яйца глист и паразитов, анализ кала на бактерии кишечной группы, ПЦР кала на вирусы, анализ кала на токсины *Clostridioides difficile* A и B). Дообследование в условиях стационара при острой диарее показано пациентам с осложненным течением (признаки выраженной дегидратации, примесь крови в кале, лихорадка, рвота, отсутствие эффекта от проводимой терапии), пациентам

Таблица 1. Характеристика патогенетических типов диареи
Table 1. Characteristics of diarrhea pathogenetic types

Тип диареи Diarrhea type	Механизм развития Pathogenetic mechanism	Характер стула Bowel habit	Примеры заболеваний Disease examples
Секреторная Secretory	Повышенная активность аденилатциклазы-цАМФ приводит к увеличению секреции воды и ионов Na⁺, K⁺ и Cl⁻. Данный процесс стимулируют желчные и жирные кислоты, ряд лекарственных препаратов, гормоны, токсины бактерий и вирусов. При поражении лимфатических узлов происходит пассивная секреция воды и ионов Na⁺, K⁺ и Cl⁻ в результате повышенного гидростатического давления в капиллярах слизистой оболочки кишечника Increased activity of adenylyl cyclase cAMP leads to increased secretion of water and Na ⁺ , K ⁺ and Cl ⁻ ions. This process is stimulated by bile and fatty acids, a number of medications, hormones, bacterial toxins and viruses. In case of lymphadenopathy, reabsorption of water and Na ⁺ , K ⁺ and Cl ⁻ ions occurs as a result of increased hydrostatic pressure in the intestinal capillaries	Обильный водянистый стул объемом более 1 л за сутки Profuse watery diarrhea, more than 1 liter per day	<ul style="list-style-type: none"> – Бактериальная или вирусная инфекция Bacterial or viral infection – Нейроэндокринные опухоли: ВИПома (апудома), гастринома, карциноид / Neuroendocrine tumors: VIPoma (apudoma), gastrinoma, carcinoid – Нарушение всасывания желчных кислот Bile acid malabsorption – Прием слабительных средств (бисакодил, каскара, докузат натрия, препараты сенны) / Laxatives intake (bisacodyl, cascara, docusate Sodium, senna preparations) – Микроскопический колит / Microscopic colitis – Гипертиреозидизм / Hyperthyroidism – Медуллярный рак щитовидной железы Medullary thyroid cancer – Диффузные заболевания соединительной ткани Diffuse connective tissue diseases
Осмолярная Osmolar	Поступление в кишку плохо абсорбируемых, осмотически активных компонентов, которые остаются в просвете кишки из-за нарушения процессов пристеночного пищеварения и всасывания Intestinal delivery of malabsorbed, osmotically active substances that remain in the intestinal lumen due to functional disorder of parietal digestion and absorption.	Полифекалия, масса фекалий более 300 г в сутки Polyfecalia, fecal mass more than 300 g per day Стеаторея Steatorrhea	<ul style="list-style-type: none"> – Нарушение всасывания углеводов при недостаточности лактазы / Malabsorption of carbohydrates with lactase deficiency – Избыточное поступление плохо абсорбируемых углеводов (лактоза, сорбитол, фруктоза) Excessive delivery of poorly absorbed carbohydrates (lactulose, sorbitol, fructose) – Прием магнийсодержащих препаратов Magnesium-containing intake – Прием слабительных средств, содержащих плохо абсорбируемые анионы Laxatives intake, which contain poorly absorbed anions
Эксудативная Exudative	<ul style="list-style-type: none"> – Иммунное воспаление стенки кишки Inflammatory bowel disease – Цитолитическое действие бактериальных токсинов / Cytolytic toxin effect – Нарушение мезентериального кровоснабжения Mesenteric artery disease 	Жидкий необильный стул с патологическими примесями (слизь, кровь) Liquid scanty stool with pathological impurities (mucus, blood)	<ul style="list-style-type: none"> – Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит) Inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis, microscopic colitis) – Кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез) Bowel infections (dysentery, salmonellosis) – Ишемический энюит, илеит, колит Ischemic jejunitis, ileitis, colitis
Дискинетическая Dyskinetic	Повышенная скорость транзита вследствие: нейрогенной или гормональной стимуляции, приема лекарственных препаратов с прокинетическим действием Rapid transit speed due to neurogenic or hormonal stimulation, prokinetic agents	Жидкий или кашицеобразный стул, необильный Liquid or mushy stool, scanty	<ul style="list-style-type: none"> – Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel syndrome – Диабетическая энтеропатия / Diabetic enteropathy – Нейроэндокринные опухоли / Neuroendocrine tumors – Прием слабительных антрахинонового ряда и др. Anthraquinone laxatives, etc. – Склеродермия / Scleroderma – Синдром слепой петли / Blind loop syndrome

из групп высокого риска развития осложнений (дети, пожилые люди, беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, получающие иммуносупрессивную терапию и др.) [7]. При выявлении «красных флагов» пациент в обязательном порядке должен быть направлен на колоноскопию для исключения органической патологии кишечника.

К «красным флагам», требующим исключения органической патологии, относятся:

1. Жалобы и данные анамнеза: потеря массы тела, появление диареи в ночные часы, наличие сопутствующей абдоминальной боли как ведущего симптома, дебют после 50 лет, отягощенный анамнез по колоректальному раку, воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии, прогрессирующее течение заболевания.
2. Данные физикального обследования: лихорадка, гепатоспленомегалия, пальпируемое образование в брюшной полости, признаки желудочно-кишечного кровотечения.
3. Данные общеклинических методов исследования: снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз, повышение СОЭ, положительный тест на скрытую кровь в кале, изменения в биохимическом анализе крови, стеаторея и полифекалия.

Еще одной частой причиной развития острой диареи является прием антибактериальных препаратов, и это может быть связано как с прокинетиическим действием, например антибактериальных препаратов из группы макролидов, так и с модуляцией кишечной микробиоты, в том числе с повышенным риском инфекции *C. difficile*. По данным систематического обзора и метаанализа установлено, что антибиотики связаны с риском развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции с отношением шансов (ОШ) в среднем от 8 до 10. Наибольший риск отмечен для клиндамицина (ОШ 46,95), азтреонама (ОШ 29,95), амоксициллина (ОШ 20,05), карбапенемов (ОШ 19,16) и цефалоспоринов (ОШ 15,33), наименьший — для тетрациклина (ОШ 7,54) и макролидов (ОШ 5,8) [8].

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ

В основе развития хронической диареи может лежать широкий спектр разнообразных причин (табл. 2).

Ввиду большого разнообразия этиологических факторов курация пациента с хронической диареей представляет собой сложную задачу для клинициста с точки зрения проведения дифференциальной диагностики. Поэтому в большинстве руководств по соответствующей проблеме предложено применение алгоритмов, направленных на по-

Таблица 2. Основные этиологические факторы хронической диареи

Table 2. Main etiological factors of chronic diarrhea

Органические заболевания и патологические состояния органов пищеварения Organic diseases and pathological conditions of the digestive system	ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит) / IBD (ulcerative colitis, Crohn's disease, microscopic colitis) Целиакия / Celiac disease Ишемический колит / Ischemic colitis Эозинофильный колит / Eosinophilic colitis Лучевой колит / Radiation colitis Злокачественные новообразования (колоректальный рак, лимфома) / Malignant neoplasms (colorectal cancer, lymphoma) Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis Гормонсекретирующие опухоли (ВИПома, гастринома, карциноид) / Hormone-secreting tumors (VIPoma, gastrinoma, carcinoid) Инфекционное поражение кишечника (туберкулез, болезнь Уиппла, тропическая спру) / Bowel infections (tuberculosis, Whipple's disease, tropical sprue) Хологенная диарея / Bile acid diarrhea Синдром избыточного бактериального роста / Small intestinal bacterial overgrowth Оперативные вмешательства на органах брюшной полости (холецистэктомия, резекция тонкой кишки, панкреатодуоденальная резекция и др.) / Abdominal surgical interventions (cholecystectomy, small bowel resection, pancreaticoduodenectomy, etc.)
Функциональные расстройства кишечника Functional bowel disorders	Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome Функциональная диарея / Functional diarrhea
Патология других органов и систем Pathology of other organs and systems	Нарушение функции щитовидной железы и паращитовидных желез (гипертиреоз, гипопаратиреоз) / Thyroid gland and parathyroid glands disorder (hyperthyroidism, hypoparathyroidism) Сахарный диабет / Diabetes mellitus Болезнь Аддисона / Addison's disease Амилоидоз / Amyloidosis Системные заболевания соединительной ткани / Systemic connective tissue diseases Муковисцидоз / Cystic fibrosis
Особенности питания и диетические предпочтения Nutrition habits and dietary preferences	Употребление продуктов, стимулирующих моторику пищеварительного тракта (грубая растительная клетчатка, кофеин, подсластители) / Foods that stimulate the motility of the digestive tract (crude fiber, caffeine, sweeteners)
Прием лекарственных препаратов Drug intake	Антибактериальные препараты / Antibacterial drugs Нестероидные противовоспалительные препараты / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Магнийсодержащие препараты / Magnesium-containing preparations Гипогликемические препараты (метформин, глиптины) / Hypoglycemic preparations (metformin, gliptins) Слабительные препараты / Laxatives Противоопухолевые препараты / Antitumor drugs Диуретики (фуросемид) и др. / Diuretics (furosemide), etc.

шаговое исключение заболеваний, сопровождающихся диареей, от самых частых причин к более редким [1, 2].

Прежде всего целесообразно определить, что понимает пациент под нормальной, привычной деятельностью кишечника и какие именно свои симптомы он соотносит с наличием диареи. Как известно, диарею можно определить по частоте стула, консистенции и объему кала, однако оценка этих показателей самим пациентом зачастую может оказаться субъективной, в связи с чем и было предложено использовать в клинической практике Бристольскую шкалу форм кала [6]. Кроме того, путаница нередко возникает из-за несоответствия между медицинским и непрофессиональным понятиями диареи, и это также необходимо прояснить при первоначальной оценке симптомов. В частности, недержание кала, императивные позывы к дефекации или тенезмы могут быть интерпретированы пациентом как диарея [9].

Далее необходимо провести детализацию жалоб (время возникновения диареи, провоцирующие факторы, наличие патологических примесей в кале). Наличие неотложных позывов к дефекации после приема пищи, большой объем каловых масс с частицами непереваренной пищи и признаками стеатореи являются проявлениями мальабсорбции и могут указывать на патологию тонкой кишки, поджелудочной железы или гепатобилиарной системы. Водянистая малообъемная диарея без остатков пищи характерна для заболеваний толстой кишки. Сохранение диареи в ночные часы свидетельствует в пользу ее органического происхождения, тогда как диарея, связанная с функциональными нарушениями моторики, возникает только днем, как правило, в постпрандиальный период.

Одним из ключевых аспектов в диагностическом поиске является тщательный сбор анамнеза, в том числе в отношении отягощенной наследственности по колоректальному раку, воспалительным заболеваниям кишечника и целиакии. Перенесенные кишечные инфекции могут быть связаны с синдромом избыточного бактериального роста или постинфекционным синдромом раздраженного кишечника в последующем.

Кроме того, целесообразно провести оценку характера питания, диетических предпочтений пациента и их возможную взаимосвязь с появлением диареи. Продукты питания могут приводить к развитию диареи за счет осмотического или прокинетического действия их компонентов, при наличии сопутствующей пищевой непереносимости или пищевой аллергии. Нередко пища провоцирует возникновение гастроинтестинальных симптомов у пациентов с патологией органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальдигестии и мальабсорбции (холецистэктомия, синдром короткой кишки, экзокринная недостаточность поджелудочной железы). Описано, что кофеинсодержащие продукты (кофе, чай, шоколад, спиртные напитки, энергетические напитки и т. д.), продукты, в составе которых есть сорбитол и маннитол и другие подсластители, кислые фруктовые соки, грубая растительная клетчатка (черный хлеб, отруби, овсяная, гречневая и ячневая крупы, сырые овощи, фрукты) способствуют усилению моторно-эвакуаторной и секреторной функций кишечника [10]. Крайне важно при анализе рациона питания своевременное выявление пищевой непереносимости, которая, по эпидемиологическим данным, встречается у 15–20% взрослого населения [11]. Самым частым вариантом пищевой непереносимости является непереносимость углеводовсодержа-

щих продуктов с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (fermentable oligo-, di-, and mono-saccharides and polyols, FODMAP), таких как лактоза, фруктоза, галактоолигосахариды [10–12]. Для диагностики пищевой непереносимости прежде всего необходимо сопоставление клинических данных и анализ дневника питания с установлением взаимосвязи между определенными продуктами и наличием симптомов, а также проведение лабораторных методов исследования (определение содержания углеводов в кале, водородный дыхательный тест, мутация гена *LCT* в случае лактазной недостаточности) [12].

Отдельного внимания заслуживает сбор лекарственного анамнеза. Известно, что более 700 лекарств потенциально могут стать причиной диареи, и из всех побочных эффектов, связанных с фармакотерапией, на долю диареи приходится до 7% [13]. Один из наиболее частых факторов развития хронической диареи — лекарственные средства, используемые в лечении сахарного диабета 2 типа, избыточной массы тела и ожирения. Так, пероральный гипогликемический препарат из группы конкурентных ингибиторов альфа-глюкозидаз, блокируя соответствующий фермент, тормозит процесс расщепления сахарозы и крахмала до всасывающихся моносахаридов, т. е., по сути, приводит к мальабсорбции углеводов, что и обуславливает появление метеоризма и диареи в последующем. Другое пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов, метформин, тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, а также повышает чувствительность тканей к инсулину, при этом снижение всасывания глюкозы в тонкой кишке ассоциировано с синдромом избыточного бактериального роста и, как следствие, появлением таких гастроинтестинальных симптомов, как метеоризм, абдоминальная боль и диарея. Стеаторея и диарея являются типичными побочными эффектами приема ингибитора липопротеиновой липазы орлистата, препятствующего расщеплению и всасыванию жиров и использующегося в комплексной терапии снижения массы тела [14].

При осмотре у пациента с хронической диареей можно обнаружить признаки дегидратации (сухость кожного покрова и слизистых оболочек, сниженный тургор кожи, отекающий язык, тахикардия). В пользу мальабсорбции будут говорить симптомы, характерные для нарушения белкового обмена (дефицит массы тела, гипопропротеинемические отеки и асцит), анемического синдрома (бледность кожного покрова и слизистых), дефицита витаминов и микронутриентов (сидеропенический синдром при дефиците железа; субиктеричность склер, малиновый лакированный язык со сглаженными сосочками и отпечатками зубов на боковых поверхностях, фуникулярный миелоз при дефиците витамина B_{12} и др.).

Вместе с тем при физикальном осмотре нередко можно выявить стигмы основного заболевания, проявлением которого является диарея. Например, афтозный стоматит, узловая эритема, гангренозная пиодермия встречаются при воспалительных заболеваниях кишечника, герпетиформный дерматит Дюринга — при целиакии, экзотальм — при гипертиреозе, бронзовый цвет кожи — при болезни Аддисона, синдром Рейно, склеродактилия — при системной склеродермии и др. [15–19].

Всем пациентам с хронической диареей на этапе первоначальной диагностики в обязательном порядке должен быть

проведен минимально необходимый перечень лабораторных методов диагностики: общий анализ крови, биохимический анализ крови (СРБ, ферритин, АлАТ, АсАТ, общий белок, альбумин, общий билирубин, мочевины, глюкоза, амилаза, электролиты), гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободная фракция T_4), серологический скрининг на целиакию (антитела IgA и Ig G к тканевой трансглутаминазе), копрограмма и тест на скрытую кровь (предпочтительнее гемоглобин и трансферрин кала), анализ кала на яйца глист и паразитов, кал на токсины *C. difficile* A и B, фекальный кальпротектин.

Дополнительно при подозрении на наличие внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы необходимо оценить содержание панкреатической эластазы в кале. При этом важно помнить, что диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным результатам (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента. Аналогичная ситуация может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы [1]. Степень экзокринной панкреатической недостаточности возможно оценивать только после купирования или минимизации основных проявлений экзокринной панкреатической недостаточности (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными ферментными препаратами [20]. Для исключения нейроэндокринных опухолей проводится исследование содержания хромогранина А, гастрин, гистамина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), серотонина в сыворотке крови.

С целью исключения органической патологии на этапе первичной постановки диагноза всем пациентам с хронической диареей обязательно должно быть проведено УЗИ органов брюшной полости, а при наличии перечисленных выше «красных флагов» — эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия [21, 22].

Остановимся на диагностических критериях отдельных заболеваний, сопровождающихся синдромом хронической диареи, диагностика которых в реальной практике зачастую вызывает трудности у клиницистов.

Целиакия

Распространенность целиакии среди лиц, страдающих хронической диареей, может достигать 5% [23]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для исключения диагноза целиакии в качестве скрининга необходимо проведение серологического исследования, в первую очередь направленного на определение антител (IgA) к тканевой трансглутаминазе, а также общего уровня IgA для исключения селективной недостаточности данного класса иммуноглобулинов.

При положительных результатах серологического тестирования следующим этапом должно быть генетическое типирование на выявление аллелей, кодирующих HLA-DQ2/DQ8, ассоциированных с высоким риском развития целиакии. При отсутствии указанных гаплотипов диагноз целиакии может быть достоверно исключен. В случае выявления генетической предрасположенности завершающим этапом диагностики заболевания является проведение эндоскопического исследования с забором биоптатов из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, оценка выраженности атрофии ворсинок и количества интраэпителиальных лимфоцитов. Основными гистологиче-

скими признаками целиакии являются атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с резким укорочением ворсинок и удлинением крипт, обильная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки и интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация [24, 25].

ТУБЕРКУЛЕЗ КИШЕЧНИКА

Туберкулез до сих пор остается широко распространенным инфекционным заболеванием, ежегодно поражающим миллионы людей по всему миру. Внепочечные формы инфекции встречаются у каждого пятого больного туберкулезом, при этом на долю туберкулеза кишечника приходится порядка 10% [26]. Туберкулез кишечника относится к прогностически неблагоприятным заболеваниям кишечника с высоким риском развития опасных для жизни осложнений, таких как стриктура, непроходимость, перфорация кишки и кишечное кровотечение [26–28]. При туберкулезе кишечника пациенты, помимо диареи, часто предъявляют жалобы на абдоминальную боль, потерю массы тела и лихорадку. Боль носит рецидивирующий характер, типичная локализация — в правом нижнем квадранте живота и околопупочной области. Повышение температуры тела обычно колеблется от 37,5 до 38,5 °C и сопровождается ночным потоотделением. Реже возникают запоры. При физикальном обследовании у части пациентов может быть обнаружена спленомегалия (14,2%) [29–32]. «Золотым стандартом» диагностики туберкулеза кишечника является бактериологическое исследование на *Mycobacterium tuberculosis* с использованием образцов ткани слизистой оболочки кишечника. Однако малобациллярная природа этих бактерий затрудняет обнаружение *M. tuberculosis* с использованием данного метода и риск ложноотрицательных результатов весьма высок. Поэтому постановка диагноза основывается на комплексном анализе данных анамнеза заболевания, клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования (колоноскопия, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника, окрашивание кислотоустойчивых микобактерий по Цилю-Нильсену) [26, 29–31].

ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ

Ишемический колит представляет собой группу сосудистых заболеваний (с окклюзией или без окклюзии), которая характеризуется недостаточностью кровоснабжения толстой кишки [33, 34]. По эпидемиологическим данным, ишемический колит встречается в популяции с частотой 16,3 случая на 100 тыс. человек. Установлено, что женщины страдают данным заболеванием чаще мужчин. С возрастом распространенность ишемического колита увеличивается, особенно в группе лиц старше 65 лет [35]. Среди факторов, приводящих к ишемии кишечника, основное место отводится артериальной окклюзии вследствие тромбоза или атеротромбоза верхней брыжеечной артерии, повреждения нижней брыжеечной артерии во время оперативных вмешательств. Также ишемический колит может возникать у пациентов, страдающих сахарным диабетом, амилоидозом, артериитом, злокачественными новообразованиями различной локализации или перенесшими трансплантацию почки. Факторы, не связанные с окклюзией сосудов, такие как шок, дегидратация, воздействие лекарств, повышение внутрикишечного давления, встречаются реже.

Чаще всего патологический процесс локализуется в селезеночном изгибе, за ним следуют дистальный отдел тол-

стой кишки, правая часть толстой кишки, поперечная ободочная кишка и левая ободочная кишка [36]. В клинической картине преобладают абдоминальная боль после приема пищи и диарея. При физикальном обследовании у большинства пациентов отмечается болезненность от легкой до выраженной в соответствующем участке ишемизированной толстой кишки [33, 37]. При осложненном течении заболевания и развитии гангренозного колита появляется резкая боль в животе, лихорадка, ослабление или исчезновение кишечной перистальтики.

Диагностика ишемического колита на ранних стадиях затруднена. Используемые рутинные лабораторные тесты (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз, общего белка, белковых фракций, лактатдегидрогеназы, d-димера, креатинкиназы, амилазы) не обладают высокой чувствительностью и специфичностью [33, 38].

Колоноскопия с последующей морфологической оценкой биоптатов слизистой оболочки кишечника считается основным методом диагностики ишемического колита [39]. Наиболее частыми наблюдениями у пациентов на ранних стадиях заболевания являются отечность и хрупкость слизистой оболочки, сегментарная эритема, точечные кровоизлияния, продольные язвенные дефекты, сегментарность поражения [40]. В редких случаях ишемические поражения могут иметь сходство с опухолевидными образованиями [41, 42]. Гистологическими признаками ишемического колита являются слизистые и подслизистые кровоизлияния, отек, эрозии, гиперплазия грануляционной ткани, атрофия желез, макрофагальные клетки, содержащие гемосидерин, и воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки [43, 44].

Радиационный колит

Радиационное поражение кишечника является частым осложнением лучевой терапии примерно у 5–55% онкологических больных, как правило, на фоне лечения рака предстательной железы, прямой кишки, шейки матки, тела матки, яичников и мочевого пузыря [45]. Из-за своего фиксированного положения слепая кишка и прямая кишка более уязвимы для радиационного поражения, чем другие отделы толстой кишки. К факторам риска развития радиационного колита относятся высокая общая доза облучения (>54 Гр) или высокая абдоминальная доза >1,5 Гр, возраст пациентов старше 60 лет [46]. Клиническими проявлениями радиационного колита являются диарея и абдоминальная боль, а грозными осложнениями могут быть перфорация или непроходимость кишечника [47]. Визуализирующие методы исследования (КТ или МРТ) позволяют обнаружить утолщение подслизистой оболочки с узловатостью и неравномерностью слизистой оболочки. Острый лучевой колит в большинстве случаев проходит самостоятельно, с исчезновением симптомов через несколько недель после прекращения лучевой терапии [48].

Микроскопический колит

Микроскопический колит (МК) относится к группе воспалительных заболеваний кишечника. Ключевой особенностью МК является то, что на фоне отсутствия макроскопических признаков поражения толстой кишки выявляются определенные морфологические изменения при гистологическом исследовании. В настоящее время

выделено два гистологических подтипа: коллагеновый колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК). Согласно эпидемиологическим данным заболеваемость МК составляет 11,4 на 100 тыс. населения в год [49]. Установлено, что МК чаще встречается среди лиц женского пола, средний возраст дебюта заболевания приходится на 50–60 лет [50–52].

Этиология МК до сих пор остается предметом открытых дискуссий. Описана роль предрасполагающих факторов, таких как курение, прием лекарственных препаратов и наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе. Согласно статистическим исследованиям, от 20 до 60% пациентов с ЛК и от 17 до 40% лиц, страдающих КК, к моменту постановки диагноза уже имеют как минимум одно аутоиммунное заболевание [53].

Синдром диареи является ведущим в клинической картине МК. Диарея при МК обильная, водянистая, без патологических примесей в кале, может сопровождаться императивными позывами на дефекацию, тенезмами и недержанием каловых масс. Среди других жалоб нередко выявляются абдоминальная боль, снижение массы тела, артралгия, повышенная утомляемость [54, 55].

Для верификации диагноза МК выполняется эндоскопическое исследование толстой кишки с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Вследствие неравномерного распределения патологических изменений рекомендовано выполнение поэтажной биопсии [56]. Морфологическим критерием КК является утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки, тогда как для ЛК — повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов / 100 эпителиоцитов) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм) [49].

Эозинофильный колит

Причина возникновения эозинофильного колита не установлена, предполагается, что его развитие связано с пищевой аллергией. Заболевание встречается редко, преимущественно среди лиц от 30 до 40 лет. Постановка диагноза «эозинофильный колит» требует исключения вторичных причин эозинофилии, таких как туберкулез кишечника, паразитозы и злокачественные новообразования [57–59]. В анамнезе часто выявляются указания на наличие аллергических реакций. Толстая кишка поражается реже, чем тонкая кишка и желудок. Среди отделов толстой кишки поражение преимущественно локализуется в слепой кишке. Клиническая картина эозинофильного колита зависит от степени и глубины эозинофильной инфильтрации. Выделяют три варианта инфильтрации: слизистый, мышечный и субсерозный. Слизистый вариант может проявляться тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и потерей веса, мышечный вариант — кишечной непроходимостью и перфорацией. Субсерозный вариант встречается редко, сопровождается асцитом и вздутием живота [60, 61].

В лабораторных исследованиях могут быть выявлены эозинофилия, гипоальбуминемия, повышенный уровень IgE, железодефицитная анемия. В некоторых случаях обнаруживаются антиядерные антитела, кристаллы Шарко — Лейдена в кале [60, 62–64].

Как эозинофилия, так и эозинофильная инфильтрация в образцах биоптата слизистой оболочки, взятых во время эндоскопии, помогают двигаться в направлении правильного диагноза [65]. Установленного порога для постановки диагноза эозинофильного колита не существует. Тем не менее, большинство исследователей сходятся на следующих показателях: ободочная кишка — более 100 эозинофилов в поле зрения, поперечная и нисходящая ободочная кишка — более 84 эозинофилов в поле зрения, сигмовидная и прямая кишка — более 65 эозинофилов в поле зрения [66]. Макроскопические эндоскопические данные могут варьировать от неспецифических до эритемы и изъязвления слизистой оболочки. КТ и МРТ, напротив, полезны для выявления утолщения кишечной стенки, неравномерного сужения и асцита. Следует отметить, что асцитическая жидкость при ее наличии также будет иметь повышенный уровень эозинофилов [61, 67].

Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла — хроническое инфекционное заболевание тонкой кишки, вызывается бактерией *Tropheryma whipplei* и является редкой причиной развития синдрома диареи. Чаще встречается у мужчин европеоидной расы в возрасте от 40 до 50 лет [68, 69]. Предрасполагающими генетическими факторами являются аллели *HLA-DRB1*13* и *HLA-DQB1*06* главного комплекса гистосовместимости II

(МНС-II) [70]. Клинические симптомы болезни Уиппла включают хроническую диарею, снижение массы тела, мигрирующую полиартралгию, абдоминальную боль и/или увеличение лимфатических узлов [68, 71]. Болезнь Уиппла, являясь мультисистемным заболеванием, поражает также нервную систему, сердце и кожу, опорно-двигательный аппарат, органы дыхания [72, 73]. Диагноз ставится на основании морфологической оценки биоптатов двенадцатиперстной кишки с применением PAS-окрашивания. Атрофия ворсинок является вторым важным признаком заболевания [74, 75].

Лечение диареи

Лечение хронической диареи будет зависеть от основной причины ее возникновения и механизма развития диареи (табл. 3).

Вместе с тем всем пациентам с острой и хронической диареей на этапе дообследования и верификации диагноза показана симптоматическая и патогенетическая терапия, дегидратация, своевременное выявление и коррекция электролитных нарушений. В качестве препарата первой линии для купирования острой и хронической диареи может быть рекомендовано назначение комбинированного препарата алюминия оксида и модифицированного

Таблица 3. Основные подходы к лечению хронической диареи в зависимости от этиологии

Table 3. Main treatment methods in chronic diarrhea, depending on the etiology

Заболевание Disease	Тактика лечения Treatment tactics
Диарея, ассоциированная с приемом лекарственных средств Drug-induced diarrhea	При возможности прекращение приема препарата, при невозможности отмены — снижение дозы или замена Medication discontinuation, if possible. If medication discontinuation is impossible — dose reduction or drug switch
Антибиотик-ассоциированная диарея Antibiotic-associated diarrhea	Пробиотики / Probiotics Неабсорбируемый антибиотик широкого спектра действия (рифаксимин) Nonabsorbable broad-spectrum antibiotic (rifaximin)
Инфекция <i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> infection	Противопаразитарный и противомикробный препарат (метронидазол), при неэффективности — антибиотики группы гликопептидов (ванкомицин) или макролидов (фидаксомицин) / Antiprotozoal and antimicrobial drug (metronidazole), if ineffective — glycopeptide antibiotics (vancomycin) or macrolides (fidaxomicin) Пробиотики / Probiotics
Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит) Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease, microscopic colitis)	Препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин) / 5-aminosalicylic acid preparations (mesalazine) Глюкокортикостероиды (будесонид, преднизолон) / Glucocorticosteroids (budesonide, prednisone) Цитостатики (азатиоприн) / Cytostatics (azathioprine) Биологические агенты (инфликсимаб, голимумаб, ведолизумаб) Biological agents (infliximab, golimumab, vedolizumab)
Целиакия / Celiac disease	Безглютеновая диета / Gluten-free diet
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы Exocrine pancreatic insufficiency	Заместительная терапия панкреатическими ферментами (панкреатин) Pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin)
Функциональные расстройства кишечника (функциональная диарея, синдром раздраженного кишечника Д) Functional bowel disorders (functional diarrhea, irritable bowel syndrome with diarrhea)	Диета с низким содержанием FODMAP / Low FODMAP diet Противодиарейное средство (лоперамид) / Antidiarrheal agent (loperamide) Неабсорбируемый антибиотик широкого спектра действия (рифаксимин) Nonabsorbable broad-spectrum antibiotic (rifaximin) Пробиотики / Probiotics
Хологенная диарея / Bile acid diarrhea	Секвестранты желчных кислот (холестирамин) / Bile acid sequestrants (cholestyramine)
Синдром избыточного бактериального роста Small intestinal bacterial overgrowth	Неабсорбируемый антибиотик широкого спектра действия (рифаксимин) Nonabsorbable broad-spectrum antibiotic (rifaximin) Пробиотики / Probiotics

Окончание таблицы 3

Table 3 (continued)

Заболевание Disease	Тактика лечения Treatment tactics
Ишемический колит Ischemic colitis	Нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат) / Nitrates (nitroglycerin, isosorbide dinitrate) Антагонисты кальция (нифедипин, верапамил) / Calcium antagonists (nifedipine, verapamil) Ангиопротекторы (пентоксифиллин) / Angioprotectors (pentoxifylline) Антикоагулянты (ривароксабан) / Anticoagulants (rivaroxaban) Спазмолитики (мебеверин, пинавериум) / Antispasmodic agents (mebeverine, pinaverium) Эмпирическая антибактериальная терапия (рифаксимин, метронидазол) Empirical antibacterial therapy (rifaximin, metronidazole) Пробиотики / Probiotics Хирургическое лечение при остром нарушении мезентериального кровообращения Surgical treatment in acute mesenteric ischemia

Примечание. FODMAP — ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы.

Note. FODMAP — fermentable oligo-, di-, and mono-saccharides and polyols.

углерода (Энтерумин®). Кроме энтеросорбирующего свойства, Энтерумин® обладает дезинтоксикационным и противодиарейным действием. Препарат характеризуется высокой адсорбирующей активностью, что определяет способность выводить из пищеварительного тракта патогенные микробные клетки, эндо- и экзотоксины различного происхождения. Особенностью строения алюминия оксида + модифицированного углерода является наличие макро- и мезопор. Транзит препарата происходит по всей длине пищеварительного тракта. Энтерумин® не вызывает изменений водно-электролитного обмена, не растворяется в биологических средах, не всасывается, не метаболизируется и выводится через кишечник в течение 24–48 ч. Развитая поверхность углерода обеспечивает увеличение площади контакта лекарственного препарата с токсичными веществами. Энтерумин® следует принимать внутрь по 3–5 пакетов в смоченном виде, запивая водой, за 1 ч до или после еды и приема других лекарственных средств, не менее чем за 2 ч до или после приема антибиотиков, 2–3 раза в день. Длительность лечения острых отравлений и заболеваний, сопровождающихся эндотоксикозом, с возможным диарейным синдромом, составляет от 3 до 14 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диарея является одной из самых распространенных причин обращения пациентов за медицинской помощью. Острая диарея чаще всего имеет инфекционную природу и требует назначения методов обследования, позволяющих оценить состояние пациента и выявить возбудителя.

Широкий спектр причин хронической диареи, требующий назначения большого количества диагностических методов, нередко увеличивает время постановки диагноза и препятствует своевременному началу этиотропной терапии. При постановке диагноза уже при первичном контакте крайне важно провести тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр и оценить наличие «красных флагов». Для симптоматической терапии диареи может применяться Энтерумин®. Кроме энтеросорбирующего свойства, препарат обладает дезинтоксикационным и противодиарейным действием. В последующем рекомендовано назначение дополнительных лабораторно-инструментальных методов с пошаговым исключением наиболее частых причин диареи и в случае необходимости — углубленного диагностического поиска редких причин. ▲

Литература / References

1. Лазебник Л.Б., Сарсенбаева А.С., Авалуева Е.Б. и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):7–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67. [Lazebnik L.B., Sarsenbaeva A.S., Avalueva E.B. et al. Clinical guidelines "Chronic diarrhea in adults". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;188(4):7–67 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67.
2. Fine K.D., Schiller L.R. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1999;116(6):1464–1486. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70513-5.
3. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. Терапевтический архив. 2015;87(12):5–12. DOI: 10.17116/terarkh201587125-12. [Parfenov E.V. Four variants of the pathogenesis of diarrhea and its therapy. Terapevticheskii Arkhiv. 2015;87(12):5–12 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587125-12.
4. Sokic-Milutinovic A., Pavlovic-Markovic A., Tomasevic R.S., Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. Dig Dis. 2022;40(3):282–289. DOI: 10.1159/000517111.
5. Keddy K.H. Old and new challenges related to global burden of diarrhoea. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):1163–1164. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30424-9.
6. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd ed. Gut. 2018;67(8):1380–1399. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315909.
7. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. Под ред. Драккиной О.М. М.: Видокс; 2019. [Alekseyenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G. et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. Handbook for physicians-therapists. Drapkina O.M., ed. M.: Vidoks; 2019 (in Russ.)].
8. Teng C., Reveles K.R., Obodozie-Ofoegbu O.O., Frei C.R. Clostridium difficile Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. Int J Med Sci. 2019;16(5):630–635. DOI: 10.7150/ijms.30739.
9. Madoff R.D., Williams J.G., Caushaj P.F. Fecal incontinence. N Engl J Med. 1992;326(15):1002–1007. DOI: 10.1056/NEJM199204093261507.
10. Binder H.J. Causes of chronic diarrhea. N Engl J Med. 2006;355(3):236–239. DOI: 10.1056/NEJMp068124.
11. Lomer M.C. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(3):262–275. DOI: 10.1111/apt.13041.
12. Гаус О.В., Ливзан М.А., Попелло Д.В. Управление питанием при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10):112–122. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-112-122. [Gaus O.V., Livzan M.A., Popello D.V. Power management for irritable bowel syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;182(10):112–122 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-112-122.

13. Chassany O., Michaux A., Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf.* 2000;22(1):53–72. DOI: 10.2165/00002018-200022010-00005.
14. Foss M.T., Clement K.D. Metformin as a cause of late-onset chronic diarrhea. *Pharmacotherapy.* 2001;21(11):1422–1424. DOI: 10.1592/phco.21.11.1422.34430.
15. Rogler G., Singh A., Kavanaugh A., Rubin D.T. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1118–1132. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.042.
16. Nguyen C.N., Kim S.J. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):843. DOI: 10.3390/medicina57080843.
17. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906–918. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
18. Shahriari A., Papan A.M., Nazari P. How can someone's entire skin change color? *Clin Case Rep.* 2019;7(12):25812582. DOI: 10.1002/ccr3.2505.
19. Haque A., Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):580–587. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0754.
20. Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K. et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2184–2189. DOI: 10.2337/dc10-0433.
21. Fine K.D., Seidel R.H., Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(3):318–326. DOI: 10.1016/s0016-5107(00)70362-2.
22. Shah R.J., Fenoglio-Preiser C., Bleau B.L., Giannella R.A. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1091–1095. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03745.x.
23. Burgers K., Lindberg B., Bevis Z.J. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;101(8):472–480.
24. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
25. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):94–107. DOI: 10.17116/terarkh201789394-107.
- [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(3):94–107 (in Russ.]. DOI: 10.17116/terarkh201789394-107.
26. Abu-Zidan F.M., Sheek-Hussein M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World J Emerg Surg.* 2019;14:33. DOI: 10.1186/s13017-019-0252-3.
27. Bellam B.L., Mandavdhare H.S., Sharma K. et al. Utility of tissue Xpert-Mtb/Rif for the diagnosis of intestinal tuberculosis in patients with ileocolonic ulcers. *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:2049936119863939. DOI: 10.1177/2049936119863939.
28. Lowbridge C., Fadhil S.A.M., Krishnan G.D. et al. How can gastrointestinal tuberculosis diagnosis be improved? A prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):255. DOI: 10.1186/s12879-020-04983-y.
29. Shi X.C., Zhang L.F., Zhang Y.Q. et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of Intestinal Tuberculosis. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(11):1330–1333. DOI: 10.4103/0366-6999.182840.
30. Mehta V., Desai D., Abraham P., Rodrigues C. Making a Positive Diagnosis of Intestinal Tuberculosis with the Aid of New Biologic and Histologic Features: How Far Have We Reached? *Inflamm Intest Dis.* 2019;3(4):155–160. DOI: 10.1159/000496482.
31. Gan H., Mely M., Zhao J., Zhu L. An analysis of the clinical, endoscopic, and pathologic features of intestinal tuberculosis. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(6):470–475. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000514.
32. Patel B., Yagnik V. Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *J Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11(1):97–103. DOI: 10.2147/CEG.S154235.
33. Brandt L.J., Feuerstadt P., Longstreth G.F., Boley S.J.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):18–45. DOI: 10.1038/ajg.2014.395.
34. Doulberis M., Panagopoulos P., Scherz S. et al. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(8):893–902. DOI: 10.3109/00365521.2016.1162325.
35. Chang L., Kahler K.H., Sarawate C. et al. Assessment of potential risk factors associated with ischaemic colitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(1):36–42. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01015.x.
36. Brandt L.J., Feuerstadt P., Blaszk M.C. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2245–2253. DOI: 10.1038/ajg.2010.217.
37. Montoro M.A., Brandt L.J., Santolaria S. et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(2):236–246. DOI: 10.3109/00365521.2010.525794.
38. Azam B., Kumar M., Mishra K., Dhivar D.P. Ischemic Colitis. *J Emerg Med.* 2019;56(5):e85–e86. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.01.016.
39. Brandt L.J., Feuerstadt P. Beyond Low Flow: How I Manage Ischemic Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1672–1674. DOI: 10.1038/ajg.2016.456.
40. Taourel P., Aufort S., Merigeaud S. et al. Imaging of ischemic colitis. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(5):909–924, vi. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.06.003.
41. Danakas A.M., Fazili B.G., Huber A.R. Mass-Forming Ischemic Colitis: A Potential Mimicker of Malignancy. *Case Rep Pathol.* 2019;2019:8927872. DOI: 10.1155/2019/8927872.
42. Khor T.S., Lauwers G.Y., Odze R.D., Srivastava A. "Mass-forming" variant of ischemic colitis is a distinct entity with predilection for the proximal colon. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(9):1275–1281. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000438.
43. Fenster M., Feuerstadt P., Brandt L.J. et al. Real-world multicentre experience of the pathological features of colonic ischaemia and their relationship to symptom duration, disease distribution and clinical outcome. *Colorectal Dis.* 2018;20(12):1132–1141. DOI: 10.1111/codi.14323.
44. Zou X., Cao J., Yao Y. et al. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci.* 2009;54(9):2009–2015. DOI: 10.1007/s10620-008-0579-1.
45. Lefevre J.H., Amiot A., Joly F. et al. Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis. *Br J Surg.* 2011;98(12):1792–1797. DOI: 10.1002/bjcs.7655.
46. Chen S.W., Liang J.A., Yang S.N. et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):208–214. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.003.
47. Kennedy G.D., Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007;20(1):64–72. DOI: 10.1055/s-2007-970202.
48. Ashburn J.H., Kalady M.F. Radiation-Induced Problems in Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(2):85–91. DOI: 10.1055/s-0036-1580632.
49. Miehke S., Guagnozzi D., Zabana Y. et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(1):13–37. DOI: 10.1177/2050640620951905.
50. Bergman D., Clements M.S., Khalili H. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(11):1395–1400. DOI: 10.1111/apt.15246.
51. Bonderup O.K., Wigh T., Nielsen G.L. et al. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(4):393–398. DOI: 10.3109/00365521.2014.940378.
52. Verhaegh B.P., Jonkers D.M., Driessen A. et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis.* 2015;47(1):30–36. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.019.
53. Langner C., Aust D., Ensari A. et al. Histology of microscopic colitis: review with a practical approach for pathologists. *Histopathology.* 2015;66(5):613–626. DOI: 10.1111/his.12592.
54. Pardi D.S. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):78–85. DOI: 10.1038/ajg.2016.477.
55. Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):228–236. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.026.
56. Tanaka M., Mazzoleni G., Riddell R.H. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 1992;33(1):65–70. DOI: 10.1136/gut.33.1.65.

57. Santos C., Morgado F., Blanco C. et al. Ascites in a Young Woman: A Rare Presentation of Eosinophilic Gastroenteritis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:1586915. DOI: 10.1155/2018/1586915.
58. Walker M.M., Potter M., Talley N.J. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):271–280. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
59. Imaeda H., Yamaoka M., Ohgo H. et al. Eosinophil infiltration in the upper gastrointestinal tract of patients with bronchial asthma. *Allergol Int.* 2016;65 Suppl:S6–S10. DOI: 10.1016/j.alit.2016.03.008.
60. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):272–285. DOI: 10.1007/s12016-019-08732-1.
61. Koutri E., Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 4:18–28. DOI: 10.1159/000493668.
62. Kelly K.J. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S28–S35. DOI: 10.1097/00005176-200001001-00005.
63. Kodan P., Shetty M.A., Pavan M.R. et al. Acute eosinophilic ascites: an unusual form of an unusual case. *Trop Doct.* 2015;45(1):39–41. DOI: 10.1177/0049475514553829.
64. Siddique S.M., Gilotra N.A. Crystal clear: a unique clue to diagnosis in a patient with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2014;147(2):e1–e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.043.
65. Furuta G.T., Atkins F.D., Lee N.A., Lee J.J. Changing roles of eosinophils in health and disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):3–8. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.002.
66. Collins M.H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):257–268. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
67. Shimamoto Y., Harima Y.A. Case of Eosinophilic Gastroenteritis Forming a Rigid Chamber Mimicking Giant Duodenal Ulcer on Computed Tomography Imaging. *Am J Case Rep.* 2016;17:259–263. DOI: 10.12659/ajcr.897403.
68. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):337–345. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
69. Marth T., Raoult D. Whipple's disease. *Lancet.* 2003;361(9353):239–246. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12274-X.
70. Martinetti M., Biagi F., Badulli C. et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2289–2294. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.051.
71. Biagi F., Trotta L., Corazza G.R. Whipple's disease. *Intern Emerg Med.* 2012;7 Suppl 3:S209–S213. DOI: 10.1007/s11739-012-0801-1.
72. Mönkemüller K., Fry L.C., von Arnim U. et al. Whipple's disease: an endoscopic and histologic study. *Digestion.* 2008;77(3-4):161–165. DOI: 10.1159/000140978.
73. Neumann H., Mönkemüller K., Neurath M.F., Vieth M. Advanced endoscopic imaging using narrow-band imaging for diagnosis of Whipple's disease. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 2 UCTN:E101. DOI: 10.1055/s-0030-1256784.
74. Olmos M., Smecul E., Mauriño E., Bai J.C. Decision analysis: an aid to the diagnosis of Whipple's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(6):833–840. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02822.x.
75. Baisden B.L., Lepidi H., Raoult D. et al. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of Tropheryma whipplei (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(5):742–748. DOI: 10.1309/8YGR-FE7L-39LL-L37C.

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.

Гавриленко Дарья Александровна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

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 03.04.2023.

Поступила после рецензирования 24.04.2023.

Принята в печать 22.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector; 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.

Daria A. Gavrilenko — 6th year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation.

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 03.04.2023.

Revised 24.04.2023.

Accepted 22.05.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9

Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье

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

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью этого обзора является обобщение данных о частоте развития и особенностях течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди женщин разного возраста. Распространенность НАЖБП растет во всем мире. Встречаемость этой болезни печени у мужчин выше, чем у женщин в целом. Однако при детальном рассмотрении различных возрастных групп обнаруживается, что у женщин репродуктивного возраста частота НАЖБП ниже, чем у мужчин; в то же время после менопаузы распространенность заболевания у женщин становится равной распространенности у мужчин, а по некоторым данным — даже ее превышает. Продолжающиеся эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования указывают на более высокий риск НАЖБП и распространенного фиброза печени у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, а также на то, что у пожилых женщин с НАЖБП смертность выше, чем у мужчин. Актуальность выявления и лечения НАЖБП у женщин обусловлена значительно более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний с поправкой на возраст, 5-летней смертностью от всех причин и 5-летней сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с женщинами без НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, стеатоз, менопауза, пременопауза, беременность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(5):310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.

Non-alcoholic fatty liver disease and women's health

M.A. Livzan, M.I. Syrovenko, T.S. Krolevets

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

This article is aimed to summarize data on the incidence and patterns of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) course among women of different age. The prevalence of NAFLD is growing worldwide. In general, the incidence of this liver disease in men is higher than in women. However, a detailed examination of various age groups revealed that in women of reproductive age, the NAFLD incidence was lower than in men; at the same time, after menopause, the disease incidence in women became equal to the incidence in men, even exceeded it according to some data. Ongoing epidemiological, clinical and experimental studies indicate a higher risk of NAFLD and liver fibrosis in women with postmenopause versus woman with premenopause, as well as that older women with NAFLD have a higher mortality rate than men. One of the key roles in metabolic changes that contribute, in particular, to the NAFLD development is assigned to estrogens. The relevance of the NAFLD detection and treatment in women is due to a significantly higher prevalence of age-adjusted cardiovascular diseases, 5-year mortality from all causes and 5-year cardiovascular mortality versus women without NAFLD.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatosis, menopause, premenopause, pregnancy, estrogens, ursodeoxycholic acid.

FOR CITATION: Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(5):310–317 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что ассоциировано прежде всего с увеличением распространенности в популяции факторов риска заболевания: ожирения, сахарного диабета, а также гиперлипидемии (рис. 1). Однако актуальность изучения НАЖБП обусловлена не только высокой встречаемостью, но и возможностью прогрессирующего течения заболевания от стеатоза и стеатогепатита до фиброза и цирроза печени и ассоциированной с ним аденокарциномы, высоким уровнем коморбидности, увеличением смертности вследствие патологий печени, крупных кардиоваскулярных событий и злокачественных новообразований.

При сравнении частоты встречаемости НАЖБП и ассоциированных крупных кардиоваскулярных событий у мужчин и женщин фертильного возраста становится очевид-

ным более высокая распространенность у первой группы, что можно связать с защитными свойствами эстрогенов. Вместе с тем для женщин в определенные периоды жизни характерен более высокий риск формирования и неблагоприятного течения НАЖБП [2].

Эпидемиология НАЖБП

Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность НАЖБП среди взрослой популяции в мире составляет 32% [3], с различием по регионам: в США — 34%, в Европе — 46% [4], в Российской Федерации — 37% [5, 6]. Ожидается, что число случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) вырастет с 16,5 млн в 2015 г. до прогнозируемых 27 млн в 2030 г., в то время как частота сопутствующих заболеваний, связанных с НАСГ, таких как декомпенсированный цирроз печени и ге-

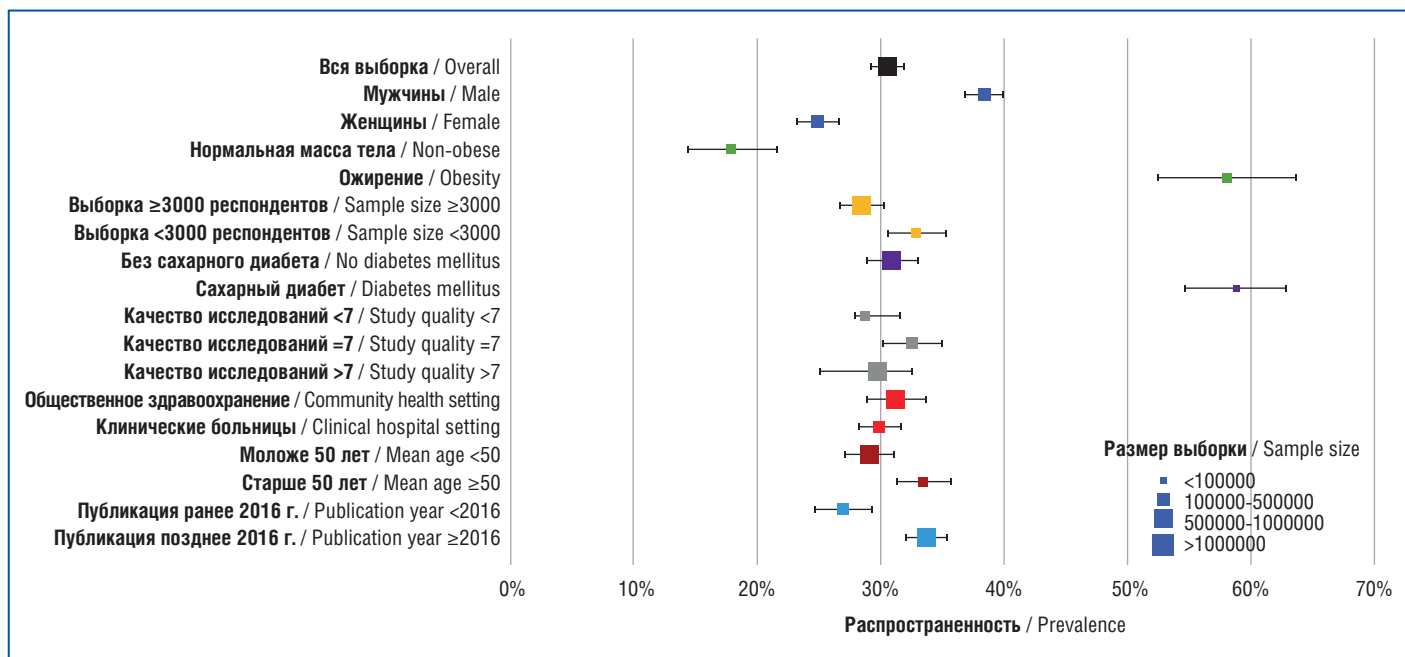


Рис. 1. Распространенность НАЖБП в зависимости от пола, степени ожирения, размера выборки исследования и наличия сахарного диабета [1]

Fig. 1. Prevalence of NAFLD depending on gender, obesity degree, sample size and the presence of diabetes mellitus [1]

патоцеллюлярная карцинома (ГЦК), также, вероятно, возрастет, а смертность увеличится на 178%, что оценивается как 78 300 смертей [7, 8].

Встречаемость НАЖБП выше среди мужчин, чем среди женщин, — 40% против 26% [3]. Однако в недавно опубликованных исследованиях отмечены тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин за последние 10 лет [9], а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [10], обусловленный сердечно-сосудистыми осложнениями и злокачественными новообразованиями. Кроме того, НАЖБП в настоящее время является ведущим показателем к трансплантации печени именно у женщин, в то время как у мужчин ведущей причиной является алкогольная болезнь печени [11]. Большинство исследований, в которых диагнозы «НАСГ» и «фиброз» подтверждали гистологически, указывают на то, что риск развития НАСГ и прогрессирующего фиброза выше у женщин, чем у мужчин, независимо от метаболических факторов [12–15], при этом риск развития ГЦК значительно выше у мужчин [2].

Хотя НАЖБП может развиваться у лиц любого возраста, включая детей, женщины в постменопаузе особенно подвержены развитию как НАЖБП, так и прогрессирующего фиброза по сравнению с женщинами в пременопаузе [16]. Исследование распространенности НАЖБП у 1829 женщин в зависимости от репродуктивного статуса показало, что заболеваемость выше у менопаузальных/постменопаузальных женщин, следующая по распространенности группа — это пациентки, принимающие заместительную гормональную терапию (ЗГТ), а самый низкий показатель — у пременопаузальных женщин (3,5%) [17].

Влияние женских половых гормонов на риск развития и прогрессирования НАЖБП

У женщин сложное взаимодействие, включающее генетические полиморфизмы, пищевые привычки, эндогенные половые гормоны, возраст наступления менархе,

менопаузальный статус, дисметаболические особенности и ЗГТ, модулирует риск развития НАЖБП, НАСГ и фиброза [18] (рис. 2).

Эстрадиол является женским гормоном, который необходим для развития и функционирования женских репродуктивных органов, хотя он также влияет и на другие органы, такие как печень [20]. Он связывает и активизирует два изотипа ядерных рецепторов: рецептор эстрогена α (ERα) и рецептор эстрогена β (ERβ), которые имеют общую структурную гомологию и свойства [21]. Как ERα, так и ERβ экспрессируются во многих тканях, включая матку, яичники, молочную железу и печень, но уровни их экспрессии в том или ином органе различны [22–25]. В гепатоцитах чаще встречается ERα [26–28]. Экспрессия ERβ повышена у пациентов со сформировавшимся фиброзом [24].

Печень является не только органом-мишенью для эстрогена, но и источником синтеза эстрадиола путем превращения из эстрона [21]. Эндогенные эстрогены являются главными регуляторами липидного обмена и снижают риск формирования эндотелиальной дисфункции, формирования и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов у женщин в пременопаузе [29]. Снижение содержания эстрогенов, которое происходит в постменопаузе, связано с повышением уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) при отсутствии изменений или небольшом снижении уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Прием эстрогенов снижает уровни холестерина ЛПНП и липопротеина(а) при одновременном повышении уровней триглицеридов и холестерина ЛПВП, но эти эффекты зависят от дозы и способа введения [30]. Кроме того, эстрогены уменьшают выраженность системного воспаления, связанного с метаболической дисфункцией [31]. Исследование, проведенное на здоровых мужчинах, показало, что эстрадиол снижает риск развития НАЖБП [32]. Оварэктомиа у крыс связана с усилением внутрипеченочного стеатогенеза, который снижается при заместительной терапии эстрадиолом [33].

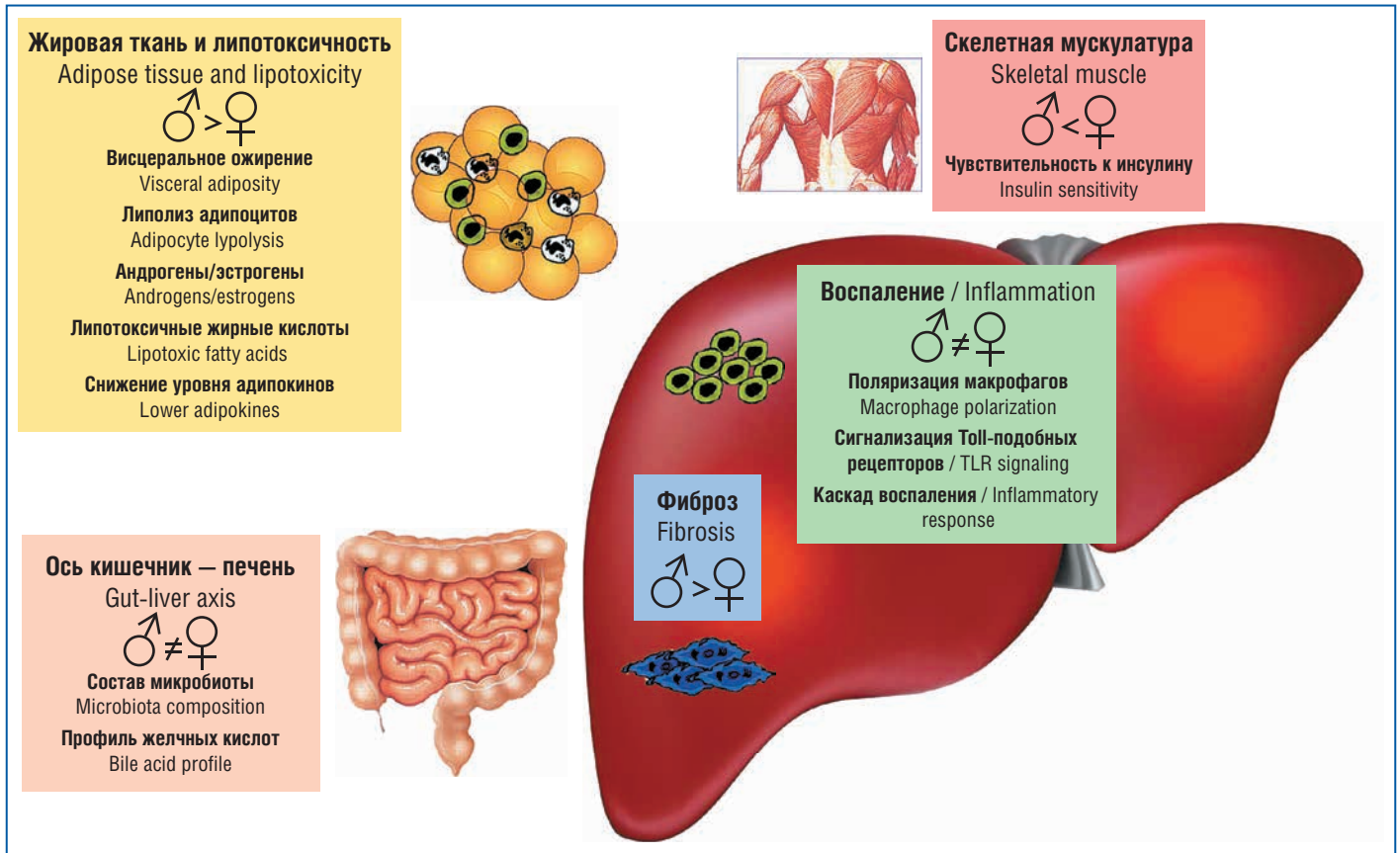


Рис. 2. Потенциальные различия в патогенезе НАЖБП в зависимости от пола. Показаны различные уровни взаимодействий, включая внутripеченочные и внепеченочные механизмы [19]

Fig. 2. Potential differences in the pathogenesis of NAFLD based on sex. Different levels of interactions, including intrahepatic mechanisms and extrahepatic factors are shown [19]

Согласно [34] раннее наступление менархе связано с повышением уровня аланинаминотрансферазы, С-реактивного белка, триглицеридов, индекса массы тела, увеличением окружности талии, развитием сахарного диабета у взрослых, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, прогрессирующим заболеванием печени и ГЦК. Кроме того, длинный (более 40 дней) или нерегулярный менструальный цикл ассоциируется с повышенным риском НАЖБП у женщин в перименопаузе [35].

Хорошо известно, что повышение содержания ИЛ-6 свидетельствует о наличии системного воспаления, в том числе при НАСГ [36]. Уровень ИЛ-6 в системном кровотоке выше у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами со здоровой печенью или стеатозом [37]. Связь этого цитокина с гендерными различиями у пациентов с НАЖБП была изучена на животных моделях. Уровень ИЛ-6 был повышен в печени самок рыбок данио в постменопаузе по сравнению с теми же особями в перименопаузе, хотя обе группы получали высококалорийную диету в течение одинакового периода времени [38]. Добавки с эстрадиолом снижали экспрессию печеночного ИЛ-6 и снижали уровень системного воспаления как у мышей-самцов, так и у мышей-самок, которым выполняли оварэктомию. При развитии НАСГ у самок-мышей развиваются более выраженные воспалительные реакции с более высокой инфильтрацией иммунных клеток, чем у самок. Оварэктомию сама по себе способствует активации каскада воспаления в печени без каких-либо предшествовавших ее повреждений [39].

Прогестерон играет важную роль в регуляции менструального цикла у женщин. Доказано, что как у девочек, так и у взрослых женщин он является независимым предиктором инсулинорезистентности, которая является одним из патогенетических механизмов развития НАЖБП [40, 41].

Андрогены играют важную биологическую роль у молодых женщин, влияя на костную и мышечную массу, здоровье сосудов, когнитивные способности, настроение, самочувствие и либидо. Саркопения, которая развивается с возрастом, была связана с дефицитом как 17β -эстрадиола, так и тестостерона, которые действуют на клетки-сателлиты [42]. Однако основная масса исследований влияния этого гормона на развитие НАЖБП проведена на мужчинах. В исследовании, проведенном в Китае, тестостерон не показал значимой корреляции с НАЖБП [32]. Кроме того, это независимый фактор риска инсулинорезистентности у мальчиков [40].

Особый интерес вызывают пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ведь именно для них характерна гиперандрогения. Недавно опубликованный метаанализ, в который были включены 11 исследований, продемонстрировал повышенный риск развития НАЖБП у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ в разных странах. A.L.L. Rocha et al. [43] провели метаанализ 17 исследований с участием 2734 пациенток с СПКЯ и 2561 пациентки из контрольной группы аналогичного возраста и индекса массы тела, направленный на поиск главного патогенетического звена НАЖБП при СПКЯ. Самая высокая распространенность НАЖБП была среди женщин с СПКЯ и гиперандрогенией. У женщин с НАЖБП и СПКЯ

уровень общего тестостерона и индекс свободных андрогенов в сыворотке крови выше, чем у женщин с СПКЯ без НАЖБП. В исследованиях, в которых использовался многофакторный анализ, было отмечено, что сывороточные андрогены являются независимыми предикторами развития НАЖБП у этой категории пациенток [43]. Несмотря на значимость таких факторов риска, как ожирение и инсулинорезистентность, в развитии НАЖБП гиперандрогения, по-видимому, является наиболее существенным фактором у пациенток с СПКЯ [44]. Согласно метаанализу [45] у пациенток в пременопаузе с СПКЯ риск развития НАЖБП повышается в 2,5 раза. M. Sarkar et al. [46] сообщили, что СПКЯ ассоциирован с тяжелым НАСГ и фиброзом, предполагая, что женщины с СПКЯ должны проходить скрининг на НАЖБП.

Андрогены играют двунаправленную роль в патогенезе инсулинорезистентности. Скелетная мускулатура является метаболическим органом-мишенью действия андрогенов и ответственна за большую часть утилизации глюкозы. Растет интерес к изучению взаимосвязи между скелетными мышцами, избытком андрогенов и митохондриальной дисфункцией в патогенезе СПКЯ. Молекулярные механизмы, лежащие в их основе, еще предстоит изучить [47, 48].

Учитывая, что фиброз печени является основным независимым фактором риска смерти пациентов с НАЖБП как от декомпенсированной печеночной недостаточности, так и от прочих причин, ключевым является ответ на вопрос, зависит ли риск возникновения и распространенность фиброза при НАЖБП от пола. Большое количество исследований подтверждает, что эстроген, активируя ER β , ингибирует активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, а значит, и фиброз [49–51]. M. Tobarí et al. [52], обследовав 762 пациента (53% мужчин) с подтвержденной гистологически НАЖБП, обнаружили, что прогрессирующий фиброз значительно чаще встречался среди мужчин с тяжелым ожирением, чем среди женщин с тяжелым ожирением ($p < 0,01$). До 50 лет мужчины имеют более распространенную стадию фиброза по сравнению с женщинами, в то время как после 50 лет эта разница становится несущественной [53].

Беременность и НАЖБП

Распространенность НАЖБП у женщин детородного возраста ниже, чем у взрослого населения в целом, и составляет 10% [54].

Беременность — это период быстрого изменения массы тела и колебаний уровня эстрогена, и влияние этих факторов на развитие или прогрессирование НАЖБП пока остается малоизученным вопросом. Недавно опубликованный метаанализ 22 исследований с участием 13 641 пациентки фертильного возраста показал, что НАЖБП — это независимый фактор риска гестационной гипертензии, гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии. Также у этих пациенток чаще регистрировали преждевременные роды и случаи невынашивания беременности в анамнезе. Беременность, связанная с НАЖБП, более чем в 2 раза увеличивала вероятность послеродового кровотечения [55]. M. Sarkar et al. [56] показали, что число случаев цирроза печени в исходе НАЖБП у пациенток фертильного возраста растет и является наиболее распространенной причиной цирроза печени во время беременности. Ожирение и диабет у матерей были связаны с более высоким риском НАЖБП у младенцев и подростков [57].

Возникновение НАЖБП в период беременности ассоциировано с инсулинорезистентностью [8]. Взаимосвязь между ГСД и НАЖБП во время беременности подробно изучена в различных исследованиях. Было установлено, что ГСД ассоциирован с риском развития НАЖБП внутриутробно и в послеродовом периоде [59, 60]. Несмотря на прогрессирующий рост заболеваемости НАЖБП, только в последние годы эта патология печени во время беременности и ее влияние на мать и плод стали центром внимания различных наблюдательных исследований.

Контрацепция и НАЖБП

Женщины с хроническими заболеваниями печени или предшествующей трансплантацией имеют риск осложнений во время беременности, включая декомпенсацию основного заболевания печени, увеличение акушерских и/или перинатальных осложнений, а также потенциальное воздействие лекарственных средств, влияющих на печень, которые могут быть небезопасны при беременности или кормлении грудью. Особенно тщательный контроль репродуктивной функции необходим пациенткам с циррозом печени, ГЦК и печеночным трансплантатом.

Данные о применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток с НАЖБП ограничены. В некоторых исследованиях сообщается о повышении уровня печеночных ферментов [61] или холестатических поражений печени, особенно при приеме более высоких доз эстрогенов [62]. Принимая во внимание влияние КОК на систему цитохрома P450, необходима тщательная оценка лекарственных взаимодействий.

Пременопауза и НАЖБП

В период пременопаузы у женщин наблюдается рост заболеваемости НАЖБП. Согласно данным ежегодных медицинских осмотров, проводимых в Японии, распространенность НАЖБП среди мужчин составляет около 30% во всех возрастных группах старше 30 лет, однако у женщин этот показатель постепенно увеличивается с 7% в возрасте от 30 лет до 23% в возрасте старше 60 лет. Женщины с НАЖБП примерно на 10 лет старше мужчин [63].

Женщины с НАЖБП характеризуются значительно более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с поправкой на возраст, 5-летней смертностью от всех причин и 5-летней сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с женщинами без НАЖБП [64].

Было отмечено, что некоторые осложнения беременности могут являться предикторами развития НАЖБП в пременопаузе. Несколько исследований доказали связь между некоторыми состояниями, такими как ГСД или эклампсия, и НАЖБП у пожилых женщин [65]. Исследование с участием 5911 женщин показало связь между абортми в анамнезе и НАЖБП у китайок среднего и пожилого возраста [66]. V. Ajmera et al. [67] обнаружили связь между увеличением продолжительности лактации (в среднем более 6 мес.) и снижением распространенности НАЖБП у женщин в пременопаузе. Они изучали 844 женщины в течение 25 лет после родов и грудного вскармливания. Эти женщины были разделены на группы в соответствии с продолжительностью периода грудного вскармливания, и большинство женщин в пременопаузе с НАЖБП были выявлены в группе, которая кормила грудью менее 1 мес. У женщин, которые кор-

мили грудью в течение длительного периода, были обнаружены более низкие значения индекса массы тела, НОМА-IR, триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП.

Постменопауза и НАЖБП

Начиная с шестого десятилетия жизни, проявляются многие хронические заболевания, влияющие как на качество, так и на продолжительность жизни женщины. Истощение запасов половых стероидных гормонов является естественным следствием нормального старения. Наиболее распространенными нарушениями обмена веществ в период менопаузы являются дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия и сахарный диабет 2 типа.

Несколько популяционных исследований последовательно продемонстрировали, что распространенность НАЖБП выше у мужчин, чем у женщин в репродуктивном возрасте, в то время как распространенность НАЖБП среди женщин после менопаузы (или после 50 лет) превышает таковую у мужчин [68–71]. Женщины с синдромом Тернера, у которых не вырабатываются эндогенные эстрогены, имеют более высокий риск НАЖБП, чем здоровые женщины [72]. Кроме того, некоторые исследователи утверждают, что стадия фиброза печени и скорость прогрессирования до цирроза и ГЦК у пациентов с НАЖБП выше у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе и мужчин [73].

Эпидемиологические исследования четко показывают, что пол и репродуктивное состояние связаны с риском и тяжестью фиброза печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ [74, 75]. M. Yoneda et al. [76] показали, что женщины в постменопаузе имеют более высокую стадию фиброза печени, чем женщины в пременопаузе, предполагая, что эстрадиол связан с защитой печени от фиброза. Интересно, что женщины, у которых менопауза наступила в возрасте до 40 лет, имеют на 90% выше риск тяжелого фиброза по сравнению с женщинами с возрастом менопаузы ≥ 40 лет [77].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у женщин (50%) [78]. Хотя ишемическая болезнь сердца у женщин развивается на 7–10 лет позже, чем у мужчин, в основном из-за защитного действия эстрогенов в отношении атеросклеротического процесса, наблюдается устойчивое увеличение этого риска после менопаузы [79]. Это в основном характерно для женщин с ранней менопаузой (<45 лет) или преждевременной недостаточностью яичников [80]. Менопауза увеличивает риск ССЗ из-за висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, формирования инсулинорезистентности, НАЖБП и гипертонии. Однако связана ли менопауза сама по себе с более высоким риском развития ССЗ, до сих пор остается неясным [81].

Подходы к терапии НАЖБП у пациенток разного возраста

В клинических рекомендациях¹ описаны немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапия, направленные на достижение двух основных целей терапии НАЖБП:

- ♦ на профилактику прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза;

- ♦ снижение кардиометаболических рисков.

В настоящее время наиболее часто используемой молекулой для лечения НАЖБП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) как за счет своего влияния на стеатоз и стеатогепатит, так и за счет наличия плейотропных эффектов [36].

Урсодезоксихолевая кислота благоприятно влияет на стеатоз печени: выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу. Назначение монотерапии УДХК в суточной дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП. Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП было продемонстрировано в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики, — УДХК (Урсосан® в дозе 15 мг на 1 кг массы тела) как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях НАЖБП [82]. На сегодняшний день именно УДХК обладает способностью двунаправленного действия на печень и сердечно-сосудистую систему. В комбинации с сахароснижающими средствами и статинами УДХК оказывает дополнительные гипогликемический и гиполипидемический эффекты.

Согласно практическому руководству по репродуктивному здоровью и заболеваниям печени Американской ассоциации по изучению заболеваний печени молекула УДХК относится к категории В по классификации FDA, рекомендована при беременности и кормлении грудью и в проведенных исследованиях на животных подтвердила отсутствие ее влияния на фертильность [57]. Исследование 60 женщин от 45 до 60 лет с менопаузальным метаболическим синдромом и НАЖБП показало, что комбинированная терапия УДХК и низкодозированным КОК привела к улучшению показателей липидного спектра и снижению уровня печеночных трансаминаз [83]. Экспериментальное исследование на животных с СПКЯ показало, что терапия УДХК улучшает морфологию яичников и нормализует гормональный фон, показатели углеводного обмена [84].

Заключение

Представленные в данном обзоре сведения свидетельствуют о том, что гендерное отличие при НАЖБП есть и, вероятно, обусловлено различиями в уровне половых гормонов, а также о том, что женщины более устойчивы к прогрессированию НАЖБП, чем мужчины, из-за высокой концентрации эстрогена. Однако точный механизм его влияния на печень и на прогрессирование НАЖБП требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что в большинстве исследований не проводилось четкого различия между женщинами в период до и после менопаузы, что может, по крайней мере частично, затруднять их анализ. По нашему мнению, исследователям при дальнейшей работе в этой области необходимо делать акцент на возрастных различиях женщины-респондентов и их менопаузальном статусе для более точного анализа и формулировки выводов. ▲

¹ Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (дата обращения: 15.03.2023).

Литература / References

1. Le M.H., Yeo Y.H., Li X. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809–2817.e28. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
2. 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.
3. Riazhi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
4. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014;24(4):32–38.
6. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of an open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2014;24(4):32–38 (in Russ.)].
7. Maev I.V., Samsonov A.A., Lazebnik L.B. et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From 123 Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther.* 2020;37(11):4627–4640. DOI: 10.1007/s12325-020-01493-w.
8. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016;64(5):1577–1586. DOI: 10.1002/hep.28785.
9. Estes C., Razavi H., Loomba R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–133. DOI: 10.1002/hep.29466.
10. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun.* 2019;3(1):74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.
11. Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun.* 2019;3(11):1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419.
12. Noureddin M., Vipani A., Bresee C. et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1649–1659. DOI: 10.1038/s41395-018-0088-6.
13. Wang Z., Xu M., Hu Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1015–1021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000151.
14. Singh D.K., Sakhuja P., Malhotra V. et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1967–1976. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0.
15. Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55:769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.
16. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M. et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2:276–280. DOI: 10.1093/gastro/gou034.
17. Sayaf K., Gabbia D., Russo F.P., De Martin S. The Role of Sex in Acute and Chronic Liver Damage. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10654. DOI: 10.3390/ijms231810654.
18. Hamaguchi M., Kojima T., Ohhara A. et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol.* 2012;18:237–243. DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.237.
19. Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017;68:85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.
20. Burra P., Bizzaro D., Gonta A. et al.; the Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Clinical impact of sexual dimorphism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2021;41:1713–1733. DOI: 10.1111/liv.14943.
21. Shen M., Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:294278. DOI: 10.1155/2015/294278.
22. Kley H.K., Kruskemper H.L., Keck E. Estrone and estradiol in patients with cirrhosis of the liver: Effects of ACTH and dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43:557–560. DOI: 10.1210/jcem-43-3-557.
23. Wang H., Eriksson H.K., Sahlin L. Estrogen receptors alpha and beta in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biol Reprod.* 2000;63:1331–1340. DOI: 10.1095/biolreprod63.5.1331.
24. Speirs V., Skliris G.P., Burdall S.E., Carder P.J. Distinct expression patterns of ER alpha and ER beta in normal human mammary gland. *J Clin Pathol.* 2002;55:371–374. DOI: 10.1136/jcp.55.5.371.
25. Zhou Y., Shimizu I., Lu G. et al. Hepatic stellate cells contain the functional estrogen receptor beta but not the estrogen receptor alpha in male and female rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;286:1059–1065. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5479.
26. Palmisano B.T., Zhu L., Stafford J.M. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:227–256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_12.
27. Yu C.P., Ho J.Y., Huang Y.T. et al. Estrogen inhibits renal cell carcinoma cell progression through estrogen receptor-beta activation. *PLoS One.* 2013;8(2):e56667. DOI: 10.1371/journal.pone.0056667.
28. Hinsche O., Girgert R., Emons G., Grundker C. Estrogen receptor beta selective agonists reduce invasiveness of triple-negative breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2015;46:878–884. DOI: 10.3892/ijo.2014.2778.
29. Kuiper G.G., Carlsson B., Grandien K. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1997;138:863–870. DOI: 10.1210/endo.138.3.4979.
30. Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by estrogen. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:214–220. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283613a94.
31. Feingold K.R. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. 2023 Apr 6. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 28121116.
32. Monteiro R., Teixeira D., Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:615917. DOI: 10.1155/2014/615917.
33. Tian G.X., Sun Y., Pang C.J. et al. Oestradiol is a protective factor for non-alcoholic fatty liver disease in healthy men. *Obes Rev.* 2012;13:381–387. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00978.x.
34. Paquette A., Wang D., Jankowski M. et al. Effects of ovariectomy on PPAR alpha, SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver. *Menopause.* 2008;15:1169–1175. DOI: 10.1097/gme.0b013e3283187b8159.
35. Mueller N.T., Pereira M.A., Demerath E.W. et al. Earlier menarche is associated with fatty liver and abdominal ectopic fat in midlife, independent of young adult BMI: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:468–474. DOI: 10.1002/oby.20950.
36. Cho I.Y., Chang Y., Kang J.H. et al. Long or Irregular Menstrual Cycles and Risk of Prevalent and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2309–e2317. DOI: 10.1210/clinem/dgac068.
37. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
38. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–140 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
39. Haukeland J.W., Damas J.K., Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol.* 2006;44:1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.
40. Turola E., Petta S., Vanni E. et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015;8:1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.
41. Xin G., Qin S., Wang S. et al. Sex hormone affects the severity of non-alcoholic steatohepatitis through the MyD88-dependent IL-6 signaling pathway. *Exp Biol Med.* 2015;240:1279–1286. DOI: 10.1177/1535370215570189.

40. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Hill M. et al. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism*. 2017;67:90–98. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.10.005.
41. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(Suppl 161):8–16. DOI: 10.1111/aogs.12771.
42. La Colla A., Pronsato L., Milanese L. et al. 17 β -Estradiol and testosterone in sarcopenia: role of satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2015;24:166–177. DOI: 10.1016/j.arr.2015.07.01.
43. Rocha A.L.L., Faria L.C., Guimarães T.C.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Investig*. 2017;40:1279–1288. DOI: 10.1007/s40618-017-0708-9.
44. Shahbaz M., Almatooq H., Foucambert P. et al. A Systematic Review of the Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e29928. DOI: 10.7759/cureus.29928.
45. Shengir M., Chen T., Guadagno E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5:434–445. DOI: 10.1002/jgh3.12512.
46. Sarkar M., Terrault N., Chan W. et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int*. 2020;40:355–359. DOI: 10.1111/liv.14279.
47. McDonnell T., Cussen L., McIlroy M., O'Reilly M.W. Characterizing skeletal muscle dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:2042018822113140. DOI: 10.1177/2042018822113140.
48. Song M.J., Choi J.Y. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1053709. DOI: 10.3389/fendo.2022.1053709.
49. Shimizu I., Mizobuchi Y., Yasuda M. et al. Inhibitory effect of oestradiol on activation of rat hepatic stellate cells In Vivo and In Vitro. *Gut*. 1999;44:127–136. DOI: 10.1136/gut.44.1.127.
50. Liu Q.H., Li D.G., Huang X. et al. Suppressive effects of 17 β -estradiol on hepatic fibrosis in CCl₄-induced rat model. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1315–1320. DOI: 10.3748/wjg.v10.i9.1315.
51. Zhang B., Zhang C.G., Ji L.H. et al. Estrogen receptor selective agonist ameliorates liver cirrhosis in rats by inhibiting the activation and proliferation of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:747–755. DOI: 10.1111/jgh.13976.
52. Tobari M., Hashimoto E., Taniai M. et al. Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:1404–1410. DOI: 10.1111/jgh.14585.
53. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59:1406–1414. DOI: 10.1002/hep.26761.
54. Hershman M., Mei R., Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15:221–228. PMID: 31435201.
55. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):52–66. DOI: 10.3350/cmh.2021.0205.
56. Sarkar M., Djerboua M., Flemming J.A. NAFLD Cirrhosis Is Rising Among Childbearing Women and Is the Most Common Cause of Cirrhosis in Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):e315–e318. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.022.
57. Sarkar M., Brady C.W., Fleckenstein J. et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;73(1):318–365. DOI: 10.1002/hep.31559.
58. Shulman G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMra1011035.
59. Friedman G.D., Cutter G.R., Donahue R.P. et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:1105–1116. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90080-7.
60. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:665–670. DOI: 10.1038/ajg.2016.43.
61. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Updated May 28, 2020.
63. Tobari M., Hashimoto E. Characteristic Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japan with a Focus on the Roles of Age, Sex and Body Mass Index. *Gut Liver*. 2020;14(5):537–545. DOI: 10.5009/gnl19236.
64. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun*. 2019;3(1):74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.
65. Santos-Marcos J.A., Rangel-Zuniga O.A., Jimenez-Lucena R. et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas*. 2018;116:43–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008.
66. Liu Y., Lu J., Xu M. et al. Association between history of abortion and nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2013;23:119–123. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.12.002.
67. Ajmera V., Terrault N.A., VanWagner L. et al. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women. *J Hepatol*. 2019;70:126–132. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.013.
68. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722–728. DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
69. Kojima S., Watanabe N., Numata M. et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. *J Gastroenterol*. 2003;38:954–961. DOI: 10.1007/s00535-003-1178-8.
70. Park S.H., Jeon W.K., Kim S.H. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:138–143. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04086.x.
71. Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6419–6424. DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419.
72. Koulouri O., Ostberg J., Conway G.S. Liver dysfunction in Turner's syndrome: Prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:306–310. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03203.x.
73. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972–1978. DOI: 10.1002/hep.23527.
74. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64:85–91. DOI: 10.1002/hep.28514.
75. Lee C., Kim J., Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2019;8(10):1259. DOI: 10.3390/cells8101259.
76. Yoneda M., Thomas E., Sumida Y. et al. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:1792. DOI: 10.1002/hep.27097.
77. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85–91. DOI: 10.1002/hep.28514.
78. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2017. DOI: 10.21820/23987073.2017.6.56.
79. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European Cardiologists, Gynaecologists, and Endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967–984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
80. Stevenson J.C., Collins P., Hamoda H. et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2021;24:474–480. DOI: 10.1080/13697137.2021.1910232.
81. Anagnostis P., Lambrinoukaki I., Stevenson J.C., Goulis D.G. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022;11(4):e210537. DOI: 10.1530/EC-21-0537.
82. 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.
83. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной

терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8):77-81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

[Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Ayrapetyan M.S. et al. Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8):77-81 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

84. Gozukara I., Dokuyucu R., Özgür T. et al. Histopathologic and metabolic effect of ursodeoxycholic acid treatment on PCOS rat model. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):492-497. DOI: 10.3109/09513590.2015.1134478.

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.

Сыровенко Мария Ильинична — аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-6300-367X.

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.

Контактная информация: Сыровенко Мария Ильинична, e-mail: mariapli@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.03.2023.

Поступила после рецензирования 21.04.2023.

Принята в печать 19.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Maria I. Syrovenko — postgraduate student 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.

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.

Contact information: Maria I. Syrovenko, e-mail: mariapli@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 29.03.2023.

Revised 21.04.2023.

Accepted 19.05.2023.

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.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10

Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод — особенности эндоскопической диагностики

В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова¹, О.А. Малихова^{1,2}, А.О. Туманян¹¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В большинстве ранее представленных наблюдений эктопия сальных желез описывается в тканях эктодермального происхождения. Лишь небольшое количество публикаций сообщают о случаях эктопии сальных желез в пищевод — орган энтодермального происхождения. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 68 лет, не предъявлявшего жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, у которого при проведении скрининговой эзофагогастродуоденоскопии в дистальном отделе пищевода были обнаружены множественные наложения белесоватого цвета. После проведения морфологического исследования был установлен диагноз: эктопия сальных желез пищевода. В настоящее время в мировой литературе отсутствуют данные о возможной злокачественной трансформации эктопических сальных желез в пищеводе. При бессимптомном течении заболевания данная группа пациентов не нуждается в проведении специфической медикаментозной терапии и/или эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода. При наличии симптомов рефлюкс-эзофагита возможно назначение антирефлюксной терапии. Основным и, вероятнее всего, единственно возможным методом диагностики данной формы неоплазии является эндоскопический, сопровождающийся обязательным взятием биопсийного материала для проведения морфологического исследования. Проведение стандартной эзофагогастродуоденоскопии обязательно должно включать осмотр в режиме узкого спектра света или проведение витальной хромоскопии слизистой оболочки пищевода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эктопические сальные железы, эндоскопия, пищевод, осмотр в узкоспектральном режиме, эзофагогастродуоденоскопия, витальная хромоскопия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лозовая В.В., Гусарова О.А., Малихова О.А., Туманян А.О. Клиническое наблюдение эктопии сальных желез в пищевод — особенности эндоскопической диагностики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):318–322. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10.

Clinical case of sebaceous gland ectopia in the esophagus — characteristics of endoscopic diagnosis

V.V. Lozovaya¹, O.A. Gusarova¹, O.A. Malikhova^{1,2}, A.O. Tumanyan¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In most of the previously discussed cases, sebaceous gland ectopia (SGE) was described in tissues derived from the ectoderm. Only a small number of publications reported cases of SGE in the esophagus (endoderm organ). The article presents a clinical case of a 68-year-old male patient without complaints from the gastrointestinal tract, however, there were multiple white overlays in the distal esophagus revealed during esophagogastroduodenoscopy. After the morphological examination, the diagnosis of SGE of the esophagus was established. Currently, there is no data in the world literature on the possible malignant transformation of SGE in the esophagus. In an asymptomatic disease course, this group of patients does not need specific drug therapy and/or endoscopic mucosal resection. If there are symptoms of reflux esophagitis, anti-reflux therapy may be prescribed. The main and, most likely, the only possible method of diagnosing this form of neoplasia is endoscopic, accompanied by the mandatory sampling of biopsy material for morphological examination. Conducting a standard EGDS must necessarily include examination using narrow-band imaging or chromoendoscopy of the esophageal mucosa.

KEYWORDS: sebaceous gland ectopia, endoscopy, esophagus, narrow-band imaging, esophagogastroduodenoscopy, chromoendoscopy.

FOR CITATION: Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Malikhova O.A., Tumanyan A.O. Clinical case of sebaceous gland ectopia in the esophagus — characteristics of endoscopic diagnosis. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):318–322 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-10.

ВВЕДЕНИЕ

Сальные железы развиваются из эктодермы и обычно локализуются в коже волосистой части головы и лица, но могут встречаться и в непокровных органах. В таких случаях железы считаются эктопическими [1]. Сальные железы кожи представляют собой простые разветвленные железы ацинарного типа с экскреторными протоками, продуциру-

ющие воскообразное вещество («кожное сало»), необходимое для обволакивания кожи и волос [2].

Эктопические сальные железы локализуются на слизистых оболочках губ, ротовой полости (пятна Фордайса), в слюнных и околоушных железах, на языке, в гортани, глазах, орбитах, ресницах, на ладонях и подошвах, а также на наружных половых органах [3]. Однако о наличии

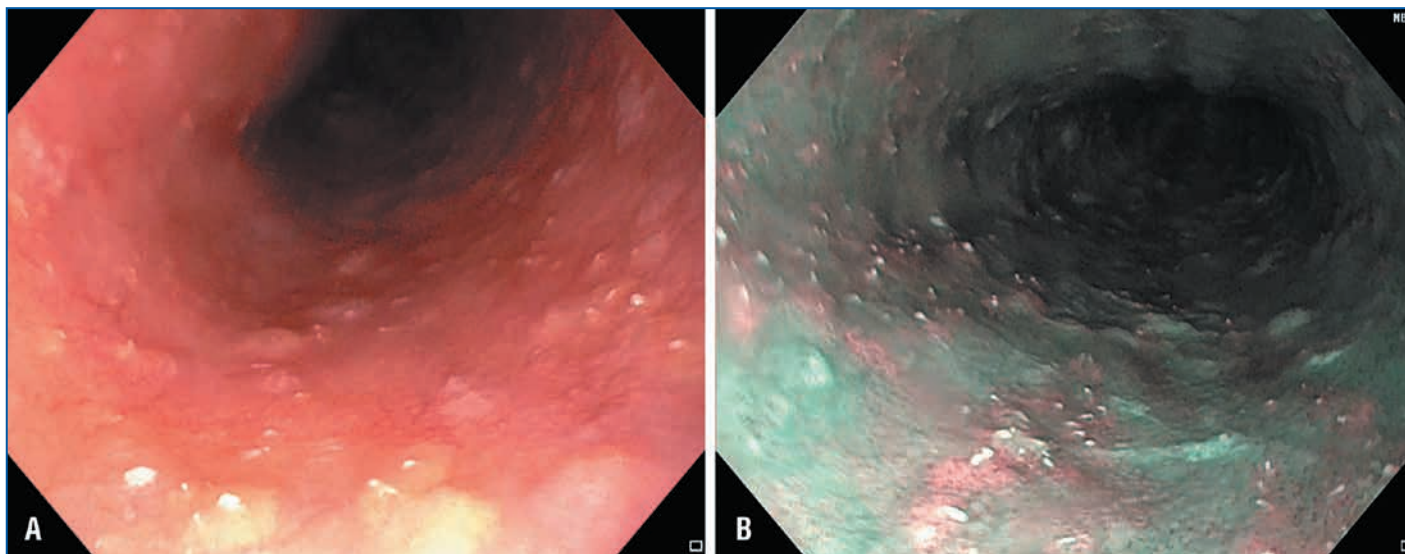


Рис. 1. Эндоскопическая картина слизистой пищевода в режиме белого цвета (А) и в узкоспектральном режиме NBI (В)
Fig. 1. Endoscopic picture of the esophageal mucosa in white (A) and in narrow-spectrum (NBI) mode (B)

сальных желез в пищеводе, органе энтодермального происхождения, сообщается редко, что обусловлено бессимптомным течением данной формы патологии. В связи с редкостью интерпретация эндоскопической картины эктопических сальных желез в пищеводе представляет сложности для дифференциальной диагностики на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), в связи с чем представляем клинический случай бессимптомной эктопии сальных желез в пищевод, обнаруженной при проведении скрининговой ЭГДС с применением уточняющего метода эндоскопической диагностики — осмотра в узкоспектральном режиме (NBI).

Клиническое наблюдение

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был направлен мужчина в возрасте 68 лет с жалобами на умеренные боли в области ранее проведенного хирургического вмешательства — лапароскопической резекции правой почки по поводу папиллярного почечноклеточного рака правой почки, G2 1 типа. Наследственный анамнез отягощен: у отца рак сигмовидной кишки.

При проведении комплексного обследования у пациента диагностированы сопутствующие соматические заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени риска сердечно-сосудистых осложнений и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Вредные привычки отрицает. При общем осмотре: ожирение (рост 174 см, масса тела 92 кг, индекс массы тела 30,4 кг/м²); артериальное давление 115/70 мм рт. ст.; частота пульса 74 уд/мин; температура тела 36,6 °С. При физикальном осмотре всех органов и систем патологии не выявлено. Лабораторные показатели крови, мочи и кала в пределах нормы. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов грудной клетки и брюшной полости: без существенных отклонений от нормы.

При выполнении ЭГДС в дистальной трети пищевода по всем стенкам определяются множественные плоско-возвышающиеся участки округлой формы белесовато-желтого цвета размерами от 1 до 3 мм в диаметре, слизистая

оболочка диффузно разрыхленная и гиперемированная (рис. 1А). В нижележащих отделах — на уровне гастроэзофагеального перехода, в желудке, луковице и постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки — патологии не обнаружено.

При осмотре в режиме NBI по всем стенкам пищевода определяются множественные плоско-возвышающиеся белесоватые участки округлой формы, перифокально от которых слизистая оболочка визуально не изменена (рис. 1В).

Пациенту была выполнена прицельная щипцовая биопсия для проведения морфологического исследования. Морфологическое исследование биопсийного материала с окраской гематоксилином и эозином выявило полосы расслоенного сквамозного эпителия пищевода над дольчатыми сальными железами. Каждая долька сальной железы состояла из полигональных клеток с мелкими ядрами и обильной прозрачной цитоплазмой, но структур волос, волосяных фолликулов и мышц, поднимающих волос, не определялось (рис. 2).

На основании морфологического исследования был установлен диагноз: эктопические сальные железы пищевода.

В связи с отсутствием у пациента жалоб на изжогу, отрыжку, боли в эпигастриальной области и данных о возможном злокачественном потенциале эктопических сальных желез дальнейшее обследование и лечение данной патологии, включая медикаментозную терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, не проводилось. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Сальные железы обычно обнаруживаются в тканях энтодермального и редко — в тканях энтодермального происхождения, например в пищеводе [4]. В 1962 г. S. De La Pava и J.W. Pickren [5] впервые описали наличие сальных желез пищевода как гистологическую посмертную находку в 4 из 200 аутопсий. Кроме того, в 1978 г. Т. Ramakrishnan и J.E. Brinker [6] сообщили о двух случаях подобных поражений, диагностированных с помощью ЭГДС: у 44-летнего мужчины и 60-летней женщины. С тех пор было заре-

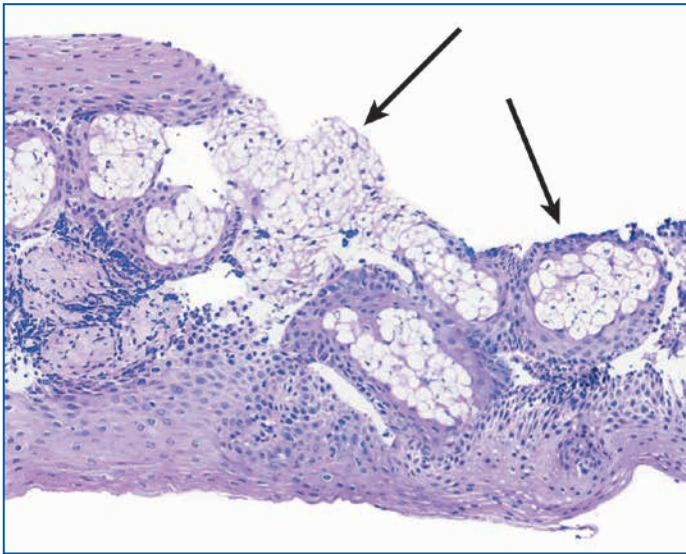


Рис. 2. Морфологическая картина слизистой пищевода, полученной при щипцовой биопсии. Дольки зрелых себоцитов, расположенные в плоском эпителии (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Morphological picture of the esophageal mucosa obtained by forceps biopsy. Mature sebaceous lobules located in the squamous epithelium (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$

гистрировано множество случаев эктопий сальных желез, но наличие эктопированных сальных желез в пищеводе человека до сих пор считается редким явлением. В большинстве клинических наблюдений средний возраст пациентов с данной патологией составляет 60 лет с одинаковым процентом распределения среди мужчин и женщин [7]. В литературе отсутствуют данные, подтверждающие возможную патогенетическую роль курения, алкоголя и дислипидемии в развитии этого заболевания [8]. Наш пациент — 68-летний мужчина без вредных привычек и без нарушений в клиническом и биохимическом анализах крови.

Патогенез развития эктопии сальных желез в пищевод до сих пор остается малоизученным. В настоящее время существуют две гипотезы развития данной формы неоплазии — метапластическая и врожденная. Согласно метапластической гипотезе эктопические сальные железы образуются путем метоплазии слизистых желез пищевода. В соответствии с гипотезой врожденного происхождения, в основе патогенеза лежит врожденное неправильное развитие пищевода, когда орган развивался не из эктодермы, а из энтодермы. Однако при проведении крупномасштабных исследований аутопсий слизистой оболочки пищевода у младенцев и детей эктопические сальные железы обнаружены не были [9]. Большинство сообщений о сальных железах в пищеводе описывают клинические случаи пожилых пациентов, что более соответствует теории метапластического патогенеза заболевания [8, 10]. В пользу метапластической теории могут также свидетельствовать сообщения об увеличении количества поражений в течение определенного периода времени (по результатам проведения повторной ЭГДС) [11]. Известно, что пищевод содержит слизистые железы, напоминающие слюнные. В слюнных железах были обнаружены сальные железы. Считается, что эти железы обусловлены метоплазией (приобретенной дифференцировкой), поэтому неудивительно, что некоторые из многочисленных долек слизистых желез пищевода

подвергаются метоплазии в сальные железы [12]. Однако для выяснения механизма, лежащего в основе развития эктопических сальных желез в пищеводе, необходимы дальнейшие исследования.

Патологическая локализация сальных желез в пищеводе в большинстве случаев протекает бессимптомно, в связи с чем данные поражения обнаруживаются случайно при проведении ЭГДС, как это было описано в нашем клиническом наблюдении [13]. В редких случаях у пациентов с сальными железами пищевода могут наблюдаться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и симптомы, связанные с ней, такие как жжение за грудиной, кислотный рефлюкс и боль в эпигастральной области [14]. Однако патогенетическая связь между эктопическими сальными железами пищевода и данным заболеванием требует изучения.

Согласно данным научной литературы сальные железы пищевода не обладают потенциалом злокачественности. Встречаются лишь редкие сообщения о случаях карциномы сальной железы, возникающей в областях, содержащих значительное количество эктопических сальных желез [15–17], а также сообщения о случаях выявления эктопических сальных желез пищевода при раке пищевода или раке желудка [3, 18, 19].

Ввиду схожести эндоскопической картины эктопированных сальных желез и таких поражений пищевода, как грибковый эзофагит, гликогеновый акантоз, ксантомы, папилломы и зернистоклеточные опухоли, проведение дифференциальной диагностики может вызвать большие сложности. Основным эндоскопическим признаком, обладающим высокой специфичностью и позволяющим на этапе эндоскопического исследования установить предварительный диагноз эктопии сальных желез пищевода, является наличие центральной белой точки по типу «комедона» на поверхности образований. Основные эндоскопические признаки, характерные для различных поражений пищевода, представлены в таблице [11, 20–26].

При ЭГДС: сальные железы пищевода чаще локализуются в его средней и нижней трети и представлены желтовато-серыми, слегка приподнятыми, бляшковидными образованиями [11]. Количество желез варьиabelно — от единичных до множественных. I.F. Wei et al. [14] сообщили, что количество сальных желез варьировало в зависимости от отдела пищевода, их диаметр составлял от 1 до 20 мм. В нашем клиническом наблюдении сальные железы образовали около 20 очагов размерами от 1 до 3 мм в диаметре, локализованных в средней и нижней трети пищевода.

При микроскопическом исследовании эктопические сальные железы обычно имеют нормальную дифференцировку сальных клеток, часто с дольчатой структурой, с характерной микровезикулярной вакуолизацией и маленькими темными ядрами, в ряде случаев может наблюдаться экскреторный проток [18, 27]. В нашем клиническом наблюдении гистологическая картина соответствовала строению сальных клеток, за исключением отсутствия экскреторных протоков, также дополнительно отмечалась гиперплазия сквамозного эпителия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эктопия сальных желез в пищевод является редким клиническим наблюдением и характеризуется, как правило, бессимптомным течением заболевания с благоприятным прогнозом. При наличии жалоб со

Таблица. Отличительные эндоскопические и патологоанатомические особенности при дифференциальной диагностике эктопии сальных желез в пищевод

Table. Distinctive endoscopic and pathoanatomic patterns in the differential diagnosis of sebaceous gland ectopia in the esophagus

Диагноз Diagnosis	Эндоскопическая картина в пищеводе Endoscopic picture in the esophagus	Морфологическая картина Morphological picture	Отличие от эндоскопической картины эктопии сальных желез в пищеводе / The difference from the endoscopic picture of sebaceous gland ectopia in the esophagus
Ксантома Xanthoma	Приподнятые зернистые (похожие на папоротник) желтоватые поражения, разбросанные по нормальной поверхности слизистой оболочки Raised granular (fern-like) yellowish lesions scattered over the normal surface of the mucous membrane	Накопление липидов в больших круглых гистиоцитах в собственной пластинке слизистой оболочки. Клетки имеют небольшие ядра и разреженную цитоплазму, содержащую вакуоли Lipid accumulation in large round histiocytes in the lamina propria. The cells have small nuclei and a sparse cytoplasm containing vacuoles	Ксантомы лишены центральной белой точки по типу «комедона». Ксантомы зернистые, а эктопированные сальные железы гладкие Xanthomas with no central white dot of the comedone type. Xanthomas are granular, and ectopic sebaceous glands are smooth
Зернистоклеточная опухоль Granular cell tumor	Слегка приподнятая желтовато-белая, гладкая, узловая опухоль, располагающаяся сразу под интактным эпителием Slightly raised yellowish-white, smooth, nodular tumor located under the intact corneal epithelium	Скопление крупных овоидных или полигональных клеток, содержащих зернистую и эозинофильную цитоплазму и мелкие ядра. Клетки разделены пучками коллагена Accumulation of large ovoid or polygonal cells containing granular eosinophil and small nuclei. The cells are separated by collagen bundles	В зернистоклеточных опухолях отсутствует центральная белая точка по типу «комедона» There is no central white dot of the comedone type in granular cell tumors
Гликогеновый акантоз Glycogenic acanthosis	Слегка приподнятые серо-белые бляшки, обычно шириной 2-10 мм Slightly raised gray-white plaques, commonly 2-10 mm wide	Клеточная гиперплазия и увеличение клеточного гликогена. Отсутствие атипии и воспаления Cell hyperplasia and cell glycogen growth. Absence of atypia and inflammation	При гликогеновом акантозе поражения белые полностью, а не только в центре / In glycogenic acanthosis, the lesions are completely white (not just white in the center)
Кандидоз Candidiasis	Кремово-белые бляшковидные поражения с перифокальной гиперемией Creamy white plaque-like lesions with perifocal hyperemia	Спутанные псевдогрибы и почкующиеся споры в фибринозно-гнойном экссудате и в остатках некротизированных клеток Tangled masses of pseudohyphae and budding spores in fibrinous and purulent exudate, as well as in the necrotic cell remnants	При кандидозном поражении определяются сплошные кремово-белые творожистые наложения Completely creamy white curdy discharge is determined in the candida-associated lesion
Папиллома Papilloma	Экзофитное образование с дольчатой структурой, белесоватого цвета на фоне неизменной слизистой оболочки / Exophytic lesion with a lobular structure, white in color contrasted with an unchanged mucous membrane	Папиллярная пролиферация недиспластического плоского эпителия с фиброваскулярными ядрами собственной пластинки Papillary proliferation of non-dysplastic squamous epithelium with fibrovascular nuclei of lamina propria	Приподнятое дольчатое образование с отсутствием центральной белой точки по типу «комедона» Raised lobular lesion with no central white dot of the comedone type

сторону верхних отделов желудочно-кишечного тракта пациенту может быть назначена симптоматическая медикаментозная терапия. Эндоскопическое лечение в объеме эндоскопической резекции сальных желез пищевода не рекомендуется. По визуальной эндоскопической картине данная форма неоплазий требует проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими новообразованиями пищевода — зернистоклеточной опухолью, папилломой, ксантомой, гликогеновым акантозом и кандидозной инфекцией, поэтому на этапе эндоскопического осмотра ЭГДС должна сопровождаться виртуальной хромоскопией — осмотром в режиме узкого спектра света и биопсией.

Литература / References

- John F., Raghuraman V.U., Taylor J.R. Ectopic sebaceous glands in the esophageal mucosa. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(6):xxxii. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.021.
- Allen M., Grachtchouk M., Sheng H. et al. Hedgehog signaling regulates sebaceous gland development. Am J Pathol. 2003;163:2173–2178. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63574-2.
- Bae J.Y., Chon C.Y., Kim H. Sebaceous glands in the esophagus. J Korean Med Sci. 1996;11:271–274. DOI: 10.3346/jkms.1996.11.3.271.

- Suttorp A.C., Heike M., Fahndrich M. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus: Case report with review of the literature. Pathologie. 2013;34:162–164. DOI: 10.1007/s00292-012-1714-5.
- De La Pava S., Pickren J.W. Ectopic sebaceous glands in the esophagus. Arch Pathol. 1962;73:397–399. PMID: 13884272.
- Ramakrishnan T., Brinker J.E. Ectopic sebaceous glands in the esophagus. Gastrointest Endosc. 1978;24:293–294. DOI: 10.1016/s0016-5107(78)73547-9.
- Nishisaki H., Yasutake K., Nakashima T. et al. Five cases with ectopic esophageal sebaceous glands. Digest Endosc. 1997;9:207–212.
- Bertoni G., Sassatelli R., Nigrisoli E. et al. Ectopic sebaceous glands in the esophagus: Report of three new cases and review of the literature. Am J Gastroenterol. 1994;89:1884–1887. PMID: 7942688.
- Rector L., Connerley M. Aberrant mucosa in the esophagus in infants and children. Arch Pathol. 1941;31:285–294.
- Wang W.P., Wang W.S., Tsai Y.C. Multiple tiny ectopic sebaceous glands discovered throughout entire esophageal tract. Dig Dis Sci. 2009;54:2754–2757. DOI: 10.1007/s10620-008-0676-1.
- Kim T.H., Song J.H., Kim T.H. et al. A case of ectopic sebaceous glands in the esophagus. Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res. 2012;12:249. DOI: 10.7704/kjhugr.2012.12.4.249.
- Zak F.G., Lawson W. Sebaceous glands in the esophagus. First case observed grossly. Arch Dermatol. 1976;112:1153–1154. PMID: 952538.
- Shin J.H., Jung J.H., Choi H.J. et al. Ectopic sebaceous glands in the esophagus: A case report. Korean J Pathol. 2006;40:448–451.

14. Wei I.F., Chang C.C., Fang C.L. et al. Education and imaging. Gastrointestinal: Ectopic sebaceous glands in the esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:338. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05303.x.
15. Liu C.J., Chang K.W., Chang R.C. Sebaceous carcinoma of buccal mucosa. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26:293–294. DOI: 10.1016/s0901-5027(97)80873-9.
16. Alawi F., Siddiqui A. Sebaceous carcinoma of the oral mucosa: case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:79–84. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.05.007.
17. Moghaddam Y., Lindsay R., Tolhurst J. et al. A case of sebaceous carcinoma arising in a benign cystic teratoma of the ovary and review of the literature. *Scott Med J.* 2013;58:e18–e22. DOI: 10.1177/0036933013482665.
18. Nakanishi Y., Ochiai A., Shimoda T. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus: Histopathological and immunohistochemical study of a resected esophagus. *Pathol Int.* 1999;49:364–368. DOI: 10.1046/j.1440-1827.1999.00874.x.
19. Kim S.M., Im E.H., Jung S.H. et al. A case of ectopic sebaceous glands in the esophagus. *Korean J Gastrointest Endosc.* 2005;31:320–322.
20. Montalvo N., Tapia V., Padilla H. et al. Heterotopic sebaceous glands in the esophagus, a very rare histopathological diagnosis: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2017;5:89–92. DOI: 10.1002/ccr3.791.
21. Tsai S.J., Lin C.C., Chang C.W. et al. Benign esophageal lesions: endoscopic and pathologic features. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1091–1098. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1091.
22. Bang C.S., Kim Y.S., Baik G.H. et al. Xanthoma of the esophagus. *Clin Endosc.* 2014;47:358–361. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.358.
23. Akhtar I., Bhajjee F., Braunberger R.C. et al. Esophagus. (Electronic resource.) URL: <http://www.pathologyoutlines.com/esophagus.html> (access date: 20.04.2023).
24. Nazligül Y., Aslan M., Esen R. et al. Benign glycogenic acanthosis lesions of the esophagus. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(3):199–202. DOI: 10.4318/tjg.2012.0501.
25. Tipirneni K., Mehl A., Bowman B. et al. Esophageal Granular Cell Tumor: A Benign Tumor or an Insidious Cause for Concern? *Ochsner J.* 2016;16(4):558–561. PMID: 27999519.
26. Wong M.W., Bair M.J., Shih S.C. et al. Using typical endoscopic features to diagnose esophageal squamous papilloma. *World J Gastroenterol.* 2016;21(7):2349–2356. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2349.
27. Marcial M.A. and Villafana M. Esophageal ectopic sebaceous glands: Endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:630–632. DOI: 10.1016/s0016-5107(94)70268-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лозовая Валерия Витальевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-6262-7763.

Гусарова Ольга Андреевна — врач-ординатор-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-6179-1115.

Малихова Ольга Александровна — д.м.н., врач-эндоскопист, заведующая эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-0829-7809.

Туманян Армен Овичкович — д.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-5863-5197.

Контактная информация: Гусарова Ольга Андреевна, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.10.2022.

Поступила после рецензирования 09.11.2022.

Принята в печать 02.12.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Valerya V. Lozovaya — endoscopist of the Endoscopic Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6262-7763.

Olga A. Gusarova — resident and endoscopist of the Endoscopic Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6179-1115.

Olga A. Malikhova — Dr. Sc. (Med.), endoscopist, Head of the Endoscopic Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Palliative Care, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, bldn. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0829-7809.

Armen O. Tumanyan — Dr. Sc. (Med.), endoscopist, Senior Researcher of the Scientific Advisory Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5863-5197.

Contact information: Olga A. Gusarova, e-mail: o.a.gusarova@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 16.10.2022.

Revised 09.11.2022.

Accepted 02.12.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11

Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного

М.А. Ливзан, О.В. Гаус, М.М. Федорин

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения в России и мире является увеличение числа лиц, имеющих избыточную массу тела и страдающих ожирением. Общеизвестно, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Вместе с тем появившиеся в последнее время данные свидетельствуют о том, что на фоне сохраняющейся тенденции к росту распространенности ожирения в популяции отмечается также патоморфоз других хронических неинфекционных заболеваний, для которых наличие избыточной массы тела или ожирения не считается традиционным фактором риска. В статье на примере собственного клинического наблюдения пациентки с сочетанным течением синдрома раздраженного кишечника (СРК) и НАЖБП представлены современные сведения о факторах риска и механизмах формирования подобной коморбидности, предложены подходы к курации, позволяющие повысить эффективность терапии данной когорты пациентов. Наличие общих факторов риска и патогенетических механизмов создает основу для формирования коморбидности СРК и НАЖБП, что требует разработки индивидуализированных подходов к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, кишечная проницаемость, кишечная микробиота, мебеверин, адеметионин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Гаус О.В., Федорин М.М. Фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела: стратегия индивидуализированной курации больного. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):323–331. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11.

IBS phenotype associated with obesity and overweight: treatment tactics for patient-centered management

М.А. Livzan, O.V. Gaus, M.M. Fedorin

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most urgent problems of modern healthcare in Russia and worldwide is the increase in the number of people with overweight and obesity. It is generally recognized that overweight and obesity increase the risk of coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). At the same time, recent data indicate that pathomorphism of other chronic non-infectious diseases was also noted during preserving trend towards an increase in the obesity prevalence, for which the presence of overweight or obesity was not considered a traditional risk factor. Using the example of a clinical case concerning a female patient with a combined course of irritable bowel syndrome (IBS) and NAFLD, the article presents up-to-date information on risk factors and pathogenetic mechanisms of such comorbidity and suggests treatment methods to improve the therapy efficacy for this patient cohort. The presence of common risk factors and pathogenetic mechanisms creates the basis for the formation of comorbidity of IBS and NAFLD, which requires the development of patient-centered management.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, intestinal permeability, intestinal microbiota, mebeverin, ademetonine.

FOR CITATION: Livzan M.A., Gaus O.V., Fedorin M.M. IBS phenotype associated with obesity and overweight: treatment tactics for patient-centered management. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):323–331 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-11.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения в России и мире является рост распространенности ожирения как во взрослой популяции, так и среди детей и подростков. В настоящее время ожирением страдают более 500 млн человек по всему миру. Предполагается, что к 2030 г. до 57,8% взрослых во всем мире будут иметь избыточную массу тела или ожирение [1].

Для выявления ожирения в клинической практике наиболее часто используют индекс массы тела (ИМТ) пациента. Однако указанный метод оценки наличия избыточной массы тела и ожирения не учитывает возрастных, половых, этнических различий и не позволяет получить полное представление об объеме и локализации жировой ткани у человека [2]. Установлено, что кардиометаболические риски у лиц с ожирением в большей степени ассоциированы

с наличием висцерального ожирения, чем с общим объемом жировой ткани тела человека. Таким образом, наличие $ИМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$ не означает отсутствие метаболических рисков, связанных с жировой тканью. Достоверно объем висцеральной жировой ткани может быть оценен с помощью компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии брюшной полости. Для рутинного выявления абдоминального ожирения был предложен ряд показателей, наиболее распространенными из которых стали окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и соотношение ОТ/ОБ. Также были предложены метаболический показатель висцерального ожирения (METS-VF), индекс формы тела (BSI), индекс конусности (ИК) и индекс округлости тела (BRI) [3].

Висцеральная жировая ткань сегодня признана эндокринным органом, продуцирующим гормонально активные молекулы — адипокины, которые не только оказывают влияние на функционирование отдельных органов-мишеней, но и участвуют в развитии системной воспалительной реакции в организме, нарушая баланс между содержанием противовоспалительных и провоспалительных медиаторов в сторону увеличения последних [4]. В условиях повышенного потребления энергии (несбалансированное питание, низкая физическая активность), сопровождающегося избыточной выработкой инсулина, катехоламинов и других гормонов, адипоциты претерпевают гипертрофию и гиперплазию для удовлетворения повышенной потребности в хранении липидов, что приводит к их кислородному голоданию с привлечением иммунных клеток и последующему нарушению секреции адипокинов и цитокинов с формированием хронического системного воспаления [5].

Вместе с тем избыточный объем метаболически активной висцеральной жировой ткани, выделяющей провоспалительные цитокины, ассоциирован с потерей массы скелетных мышц. Данный феномен получил название саркопении [6]. Формирование саркопении в условиях метаболического синдрома повышает риск сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа (СД2) и онкологических заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному [7, 8]. В физиологических условиях скелетные мышцы при физической нагрузке производят и высвобождают сигнальные молекулы или сигнальные пептиды, называемые миокинами, которые могут оказывать паракринное и эндокринное действие, в том числе на метаболические реакции в миокарде, почечной, костной и печеночной тканях. Известно более 3000 миокинов, среди них: апелин, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), иризин, фактор ингибирования лейкемии (LIF), интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15 и миостатин [9]. Потеря массы скелетных мышц и гиподинамия, развивающаяся вследствие формирования саркопении, способствуют дальнейшему накоплению висцерального жира, что в свою очередь усиливает системное воспаление с формированием порочного круга [10].

Значимость проблемы ожирения обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, ожирение является фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, среди которых ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология, СД2 и патология гепатобилиарного тракта, в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). С другой стороны, наличие ожирения может стать причиной метаморфоза заболеваний, для кото-

рых патологическое накопление жировой ткани не является признанным фактором риска, к примеру синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Как НАЖБП, так и СРК широко распространены в популяции, поэтому случаи их коморбидного течения все чаще встречаются в реальной клинической практике и требуют оптимизации существующих подходов к curaции пациентов. Представляем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В. 1988 года рождения, обратилась с жалобами на абдоминальную боль внизу живота, возникающую 3–4 раза в неделю, как правило, перед опорожнением кишечника, метеоризм, усиливающийся после приема пищи, стул 1–2 раза в день, кал кашицеобразной консистенции без патологических примесей. Эпизодически отмечала тошноту, горечь во рту. Аппетит сохранен, масса тела в течение последнего года стабильная. Указанные симптомы беспокоят в течение трех лет. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявляла.

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание отягощенная наследственность по СД2, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Операции, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Гинекологический анамнез: одна беременность, один роды (2015 г., естественным путем).

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение правильное. Тип конституции нормостенический. ИМТ 32 кг/м^2 . ОТ 101 см, ОБ 108 см, ОТ/ОБ 0,94. Кожный покров естественного цвета, теплый на ощупь, умеренной влажности. Видимые слизистые чистые. Щитовидная железа 0-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без патологических изменений. Позвоночник безболезненный. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота 86 уд/мин. Язык влажный, обложен налетом желтого цвета у корня. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, правильной формы, участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации живот чувствительный по ходу толстой кишки, преимущественно слева. Кишечник вздут, урчит при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптомы желчного пузыря Кера, Ортнера, Мюсси отрицательные. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Край печени закруглен, ровный, плотноэластической консистенции, чувствительный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поджелудочная железа при пальпации по Гроту безболезненная. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

При обследовании. Показатели общего анализа крови и общего анализа мочи без клинически значимых изменений. В биохимическом анализе крови отмечено повышение аспарагиновой аминотрансферазы — 39 Ед/л (норма 5–37 Ед/л), аланиновой аминотрансферазы — 55 Ед/л (норма 5–40 Ед/л) и общего холестерина — 7,4 ммоль/л

(норма 2,5–5,2 ммоль/л). Копрограмма без особенностей. Кал на яйца гельминтов и паразитов: не обнаружено.

С целью исключения органической патологии кишечника и диффузных заболеваний печени, сопровождающихся синдромом цитолиза, пациентке проведены *дополнительные методы лабораторно-инструментального обследования*. Кальпротектин в кале <19,5 мкг/г. Кал на бактерии кишечной группы: не обнаружено. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин), содержание ферритина, церулоплазмينا, α 1-антитрипсина в сыворотке крови в пределах референсных значений. Антитела к тканевой транслугтаминазе, антинуклеарные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к микросомам печени и почек, антимиохондриальные антитела не выявлены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: увеличение размеров печени (косой вертикальный размер правой доли печени 160 мм, толщина правой доли 145 мм, толщина левой доли 75 мм), повышение эхогенности печени. По данным эластометрии печени на аппарате FibroScan степень ригидности печени составила 5,8 кПа, что соответствует стадии фиброза F1 по шкале METAVIR.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии со взятием пяти биоптатов по OLGA установлено наличие *Helicobacter pylori*-негативного хронического гастрита, стадия 0, степень 1. При проведении колоноскопии органической патологии не выявлено.

После дообследования пациентке выставлен *заключительный клинический диагноз*: СПК с преобладанием диареи, легкое течение. НАЖБП, стеатогепатит минимальной клинико-биохимической активности, стадия фиброза I.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время НАЖБП является наиболее распространенной причиной синдрома цитолиза и встречается у 20–30% взрослого населения развитых стран, что ассоциировано с ростом распространенности ожирения и СД2 [11, 12]. Важно, что наличие НАЖБП необходимо рассматривать не только в отношении прогрессирования патологии печени, но и в аспекте повышения кардиоваскулярных и метаболических рисков [13, 14].

С современных позиций НАЖБП определяется как хроническое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, которое развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в суточных дозах более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г — для женщин и не имеющих других возможных причин развития патологии печени [15]. Патоморфологические стадии НАЖБП включают в себя стеатоз, стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Особую тревогу вызывает тот факт, что примерно у 30% пациентов с НАЖБП гепатоцеллюлярная карцинома развивается, минуя стадию цирроза печени [16]. Важно, что именно стадия фиброза печени сегодня считается определяющим фактором прогнозирования характера течения как патологии печени, так и кардиоваскулярных рисков [17, 18]. Сообщается, что в последние десятилетия в США и странах Европы цирроз печени в исходе НАЖБП стал основной причиной для трансплантации печени [19]. Стоит подчеркнуть, что диагноз НАЖБП является диагнозом исключения, а сам термин «НАЖБП» не отражает обусловленно-

сти стеатоза метаболическим синдромом, в связи с чем в 2020 г. решением консенсуса международных экспертов в качестве более подходящего и всеобъемлющего был введен новый термин — «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) [20]. По мнению авторов консенсуса, предложенная номенклатура позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза поражения печени (например, сочетание дисметаболических и алиментарно-токсических факторов), но и персонализировать лечебно-диагностические подходы при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности [20–22].

Не вызывает сомнений решающая роль высококалорийного питания, избыточного потребления насыщенных жиров, рафинированных углеводов, сладких напитков, фруктозы, а также гиподинамии в развитии ожирения и формировании жировой дистрофии печени, однако причины развития НАСГ у 10% больных НАЖБП остаются предметом дискуссий. Сегодня все более существенная роль в развитии ожирения и формировании НАЖБП отводится кишечной микробиоте через функциональную ось «печень — кишечник» [23].

Наиболее многочисленными среди комменсальных бактерий, представляющих кишечную микробиоту человека, являются 4 основных типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Известно, что кишечный микробиом пациентов, страдающих ожирением и/или НАЖБП, характеризуется более высоким представительством *Bacteroidetes* и более низким представительством бактерий типа *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми [23]. Нарушение количественного и качественного состава кишечного микробиома способствует повышению проницаемости кишечного эпителиального барьера вследствие повреждения кишечного эпителия и разрушения белков плотных контактов [24, 25]. Повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера приводит к избыточному поступлению патоген-ассоциированных молекулярных структур и микробных метаболитов, например этанола, в портальный кровоток, стимулируя воспаление путем активации толл-подобных рецепторов (TLR) и других рецепторов распознавания образов в купферовских клетках с дальнейшим воспалительным повреждением печени и формированием фиброза [26, 27]. Кроме того, некоторые побочные продукты бактериального метаболизма могут нарушать обмен глюкозы и липидов, ухудшая течение патологических процессов в печени [28]. Данные литературы указывают на взаимное влияние желчных кислот и микробиоты кишечника. С одной стороны, желчные кислоты, синтезируемые гепатоцитами, предотвращают чрезмерный рост кишечных бактерий и последующую дисфункцию кишечного барьера, с другой стороны, кишечная микробиота способна оказывать влияние на количество и соотношение синтезируемых желчных кислот [29]. Желчные кислоты модулируют метаболизм глюкозы и липидов посредством передачи сигналов через фарнезоидный X-рецептор (FXR) и мембрано-ассоциированный рецептор, связанный с G-белком (TGR5). Таким образом, дисбаланс кишечных бактерий и желчных кислот может быть одной из причин развития метаболического синдрома и НАЖБП [30]. Механизмы модуляции микробиоты кишечника у больного НАЖБП представлены на рисунке 1.

Известно, что наличие ожирения и метаболического синдрома является фактором риска заболеваний сер-

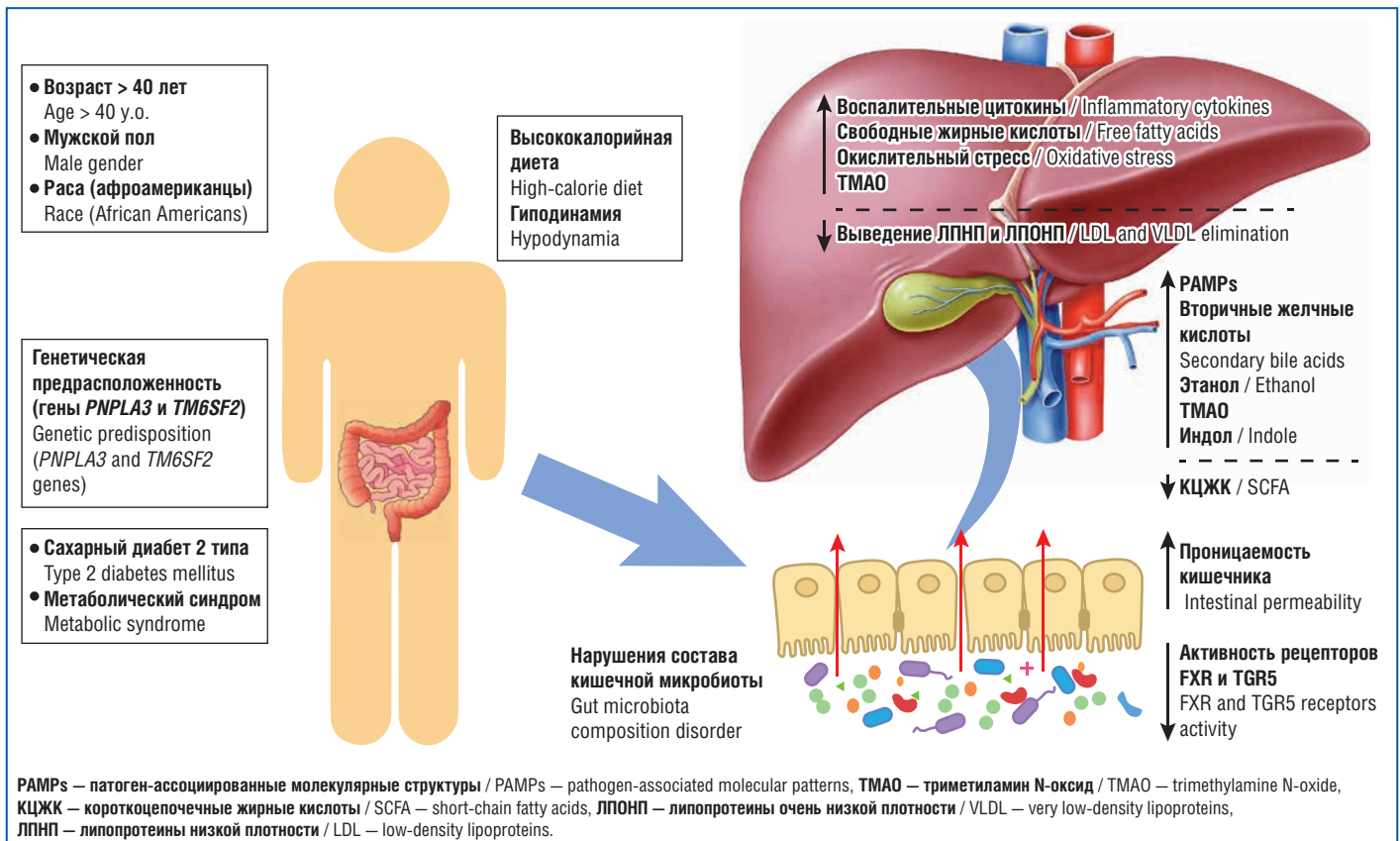


Рис. 1. Модуляция микробиоты кишечника при НАЖБП [15]

Fig. 1. Gut microbiota modulation in NAFLD [15]

дечно-сосудистой, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата и злокачественных новообразований. Изменения состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушение моторики толстой кишки и высокий уровень системного воспаления у больных с метаболическим синдромом создают условия для формирования и утяжеления течения заболеваний пищеварительного тракта, в том числе функциональной патологии кишечника. В течение последних десятилетий установлена корреляция роста заболеваемости НАЖБП с увеличением заболеваемости СРК [31, 32].

В зарубежной литературе описана более высокая частота встречаемости симптомов СРК, депрессии и тревоги у пациентов с НАЖБП [33]. Так, в проспективном когортном исследовании с участием 396 838 человек из 22 центров в Англии, Уэльсе и Шотландии риск возникновения СРК у пациентов, страдающих НАЖБП, на 13% превышал риск возникновения СРК у лиц без НАЖБП [34]. Кроме того, у пациентов с выраженным стеатозом печени и максимальными значениями индекса FLI (Fatty liver Index) риск развития СРК повышался на 21% по сравнению с лицами без стеатоза. При этом в обоих случаях положительная ассоциация была более выражена у женщин. В заключение авторы делают вывод о том, что полученные результаты могут иметь большое значение для общественного здравоохранения. Так, по оценкам исследователей, приблизительно 7,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,2–10,3%) всех случаев СРК и 10,3% (95% ДИ 6,3–14,3%) случаев СРК среди женщин можно было бы избежать, если бы все члены когорты снизили исходный FLI более чем на 27.

Формирование НАЖБП и СРК ассоциировано с рядом общих факторов риска и патофизиологических механизмов, включая особенности питания, изменение состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушение нейрогуморальной регуляции, системное воспаление [33–35].

Изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты не только оказывает влияние на риск возникновения и тяжесть течения НАЖБП, но и способствует развитию симптомов, характерных для СРК. Микробный состав у пациентов с СРК характеризуется изменением соотношения представителей *Firmicutes* и *Bacteroides*, снижением количества бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, что приводит к снижению продукции метаболически активных короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата, который является энергетическим субстратом для колоноцитов, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, участвует в регуляции липидного и углеводного обмена [36]. Изменение микробного пейзажа и функциональной активности бактерий при СРК в конечном итоге способствует повышению кишечной проницаемости, нарушению моторики толстой кишки и создает условия для формирования висцеральной гиперчувствительности. Снижение секреции серотонина кишечной микробиотой может стать причиной развития тревожных и депрессивных расстройств, широко распространенных среди пациентов с НАЖБП и СРК [37]. Модуляция состава кишечной микробиоты в указанных когортах больных может быть связана и с особыми пищевыми привычками [38].

Известны группы продуктов, которые, с одной стороны, усиливают гастроинтестинальные симптомы СРК, с дру-

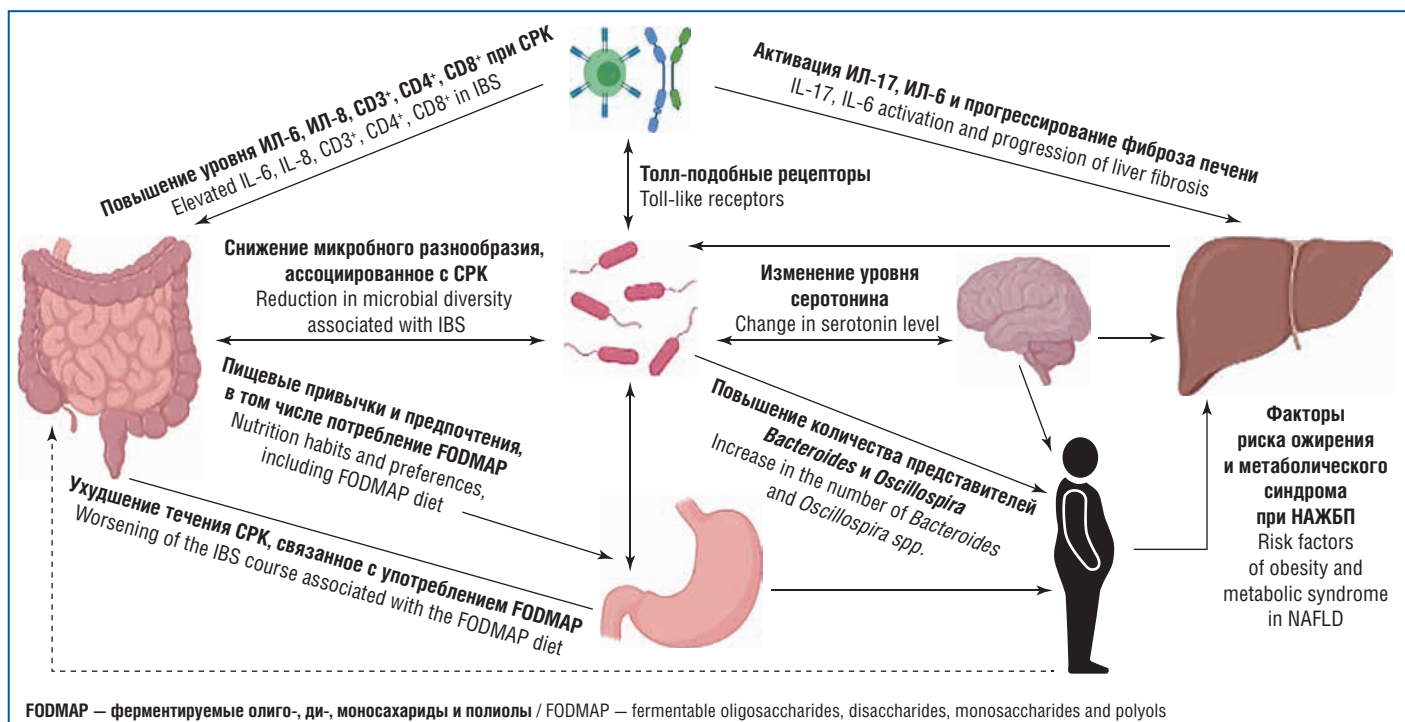


Рис. 2. Ассоциации механизмов формирования СРК и НАЖБП [30]

Fig. 2. Associations of pathogenetic mechanisms of IBS and NAFLD [30]

гой — способствуют развитию НАЖБП. К такой категории продуктов относятся жирная, жареная, копченая пища, сладкие газированные напитки [39]. Хорошо известно, что продукты, в большом количестве содержащие осмотически активные углеводы из группы FODMAP (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы), подвергаясь бактериальной ферментации с избыточной продукцией газов, вызывают симптомы СРК — метеоризм, абдоминальную боль, нарушения стула [40]. Установлено также, что избыточное потребление углеводов связано с НАЖБП [41], а их ограничение в рационе снижает гликемическую нагрузку, увеличивает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и улучшает чувствительность тканей к инсулину [42]. Диеты с низким содержанием углеводов повышают уровень липопротеинов высокой плотности, нормализуют уровень триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови [43]. В ретроспективном анализе 52 пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (40 и 45% от общего количества калорий в день соответственно) статистически значимо чаще приводила к нормализации уровня аминотрансфераз и инсулина в сыворотке по сравнению с диетой с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров (60 и 25% соответственно) [44].

За последние десятилетия в мире отмечено значительное увеличение потребления дисахарида фруктозы, обычно используемой в качестве подсластителя в напитках и продуктах питания [45]. При этом метаболизм фруктозы увеличивает выработку свободных радикалов, проницаемость эпителиального кишечного барьера, липогенез в печени и способствует избыточному бактериальному росту [41, 46]. Продукты с высоким содержанием фруктозы блокируют или разрушают субстрат инсулинового рецептора, приводя к нарушению передачи внутриклеточных сигнальных путей инсулина и инсулинорезистентности, что способствует развитию НАЖБП [47]. Сообщается, что избыточное

потребление фруктозы повышает риск развития фиброза печени у пациентов с НАСГ [48].

Напротив, приверженность средиземноморской диете, богатой омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, цельнозерновыми злаками, способствует снижению массы тела и регрессу стеатоза печени у больных НАЖБП, а также уменьшает выраженность симптомов СРК [18, 40].

Характерные пищевые привычки посредством модуляции кишечной микробиоты могут быть взаимосвязаны с повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, дисфункцией иммунной системы и формированием хронического системного воспаления как у пациентов с НАЖБП, так и у больных с СРК. Активация TLR с привлечением макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов способствует высвобождению воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО-α), и активных форм кислорода. Инфильтрация печени В-клетками и CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами приводит к повреждению гепатоцитов и развитию хронических воспалительных процессов в печени. В-клетки играют профиброгенную роль путем стимуляции звездчатых клеток и макрофагов печени. CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, который способствует прогрессированию НАЖБП [5, 23, 49].

Аналогично этому при СРК описана картина слабовыраженного системного воспаления с увеличением числа CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в кишечнике и сыворотке крови. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, на фоне снижения концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) у больных с СРК ассоциировано с формированием висцеральной гиперчувствительности и, как следствие, абдоминальной боли, нарушений моторики кишечника, а также оказывает влияние на развитие тревожно-депрессивных расстройств [49]. Взаимосвязь механизмов формирования СРК и НАЖБП представлена на рисунке 2.

Накопленный в нашем центре клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК [5, 50, 51] позволил предложить концепцию существования отдельного фенотипа СРК — имеющего место у лиц с избыточной массой тела и ожирением [38]. Согласно собственным данным пациенты с СРК, имеющие избыточную массу тела и ожирение, демонстрировали более тяжелое течение заболевания, чем пациенты с нормальным весом. Наличие избыточной массы тела и ожирения у больных с СРК было ассоциировано с более выраженными симптомами абдоминальной боли, запора и метеоризма, а также низким качеством жизни. Кроме того, в данной когорте пациентов выявлен низкий уровень дофамина в плазме, ассоциированный с признаками депрессии, частыми эпизодами переедания, в том числе в ночные часы, пристрастием к жирной и сладкой пище, мучным и кондитерским изделиям, с избыточным потреблением добавленного сахара, дефицитом клетчатки за счет резкого сокращения овощей в рационе. Примечательно, что фенотип СРК, ассоциированный с ожирением и избыточной массой тела, характеризовался и специфической модуляцией микробиоты кишечника. Так, в проведенном нами исследовании, где для оценки качественного и количественного состава кишечной микробиоты использовался метод 16s-секвенирования бактериальной РНК, в подгруппе пациентов с СРК с избыточной массой тела и ожирением отмечено сокращение представительства бактерий родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides* на фоне повышения количества бактерий родов *Alistipes* и *Methanobrevibacter*. При этом снижение бактерий рода *Bifidobacterium* коррелировало с выраженностью абдоминальной боли и депрессии, а также низким уровнем дофамина, тогда как увеличение бактерий рода *Methanobrevibacter* — с выраженностью запора, а повышение численности бактерий рода *Alistipes* — с уровнем маркера кишечной проницаемости — фекального зонулина.

Терапия пациентов с НАЖБП и СРК

Терапия пациентов с коморбидными заболеваниями осуществляется на тех же принципах, что и при их изолированных формах, при этом оптимальной стратегией ведения является применение мультитаргетных и многоцелевых лекарственных средств [52].

Цели терапии пациентов с коморбидным течением НАЖБП и СРК:

1. Управление СРК: устранение факторов риска, купирование симптомов заболевания и повышение качества жизни.
2. Управление НАЖБП: устранение факторов риска, нормализация аминотрансфераз, профилактика прогрессирования заболевания и формирования дополнительных метаболических рисков.

Диетотерапия — неотъемлемая часть стратегии курации пациентов как с СРК, так и с НАЖБП, учитывая весомую значимость фактора питания в патогенезе обоих заболеваний [22, 53]. В соответствии с этим нашей пациентке даны рекомендации по коррекции рациона: повысить потребление цельнозерновых злаков, овощей, листовой зелени, нежирных сортов мяса и рыбы, ограничить потребление добавленного сахара, мучных и кондитерских изделий, сладких напитков, высококалорийной пищи, богатой животными жирами и солью. Кроме того, рекомендовано поддерживать достаточную физическую активность в виде

умеренных аэробных нагрузок не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю. Рекомендованная скорость нормализации массы тела — снижение на 0,5–1,0 кг в неделю [22].

Современные подходы к медикаментозной терапии пациентов с СРК подразумевают назначение терапии, направленной на купирование доминирующих в клинической картине симптомов. С целью купирования болевого синдрома нашей пациентке был назначен селективный миотропный спазмолитик мебеверин в дозе 200 мг 2 р/сут за 30 мин до еды курсом на 8 нед. Мебеверин является препаратом выбора для лечения СРК, согласно российским и зарубежным рекомендациям, с наивысшим уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств 1А [53, 54].

В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре, объединившем данные 22 исследований за 1965–2021 гг., где мебеверин использовался в терапии пациентов с СРК, подтверждены высокая эффективность, хороший профиль безопасности и малая частота побочных эффектов препарата. У большинства пациентов, принимающих мебеверин, достоверно уменьшалась частота и выраженность таких симптомов, как боль или дискомфорт в животе, вздутие живота, нарушения частоты стула, а также отмечалась нормализация формы кала [55]. Примечательно, что мебеверин не только оказывает спазмолитическое действие, снижая повышенную активность гладкой мускулатуры кишечника, но также обладает локальным анестезирующим эффектом посредством блокирования натриевых каналов периферических нервных окончаний, что особенно важно в лечении пациентов с функциональными расстройствами пищеварительного тракта, для которых характерен феномен висцеральной гиперчувствительности [56]. Кроме того, мебеверин координирует моторику сфинктера Одди и гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, улучшая отток желчи, в результате чего предотвращается развитие патологического дуоденопанкреатического рефлюкса и дуоденальной гипертензии [55]. Терапевтический эффект мебеверина наступает через 15 мин после приема, что позволяет использовать его в режиме «по требованию». Важным с практической точки зрения является тот факт, что после окончания восьминедельного курса лечения мебеверином пациентов с СРК и функциональными расстройствами билиарной системы отмечается сохранение положительного терапевтического эффекта в течение 6 мес. и более [57]. Таким образом, мебеверин является эффективным средством для лечения широкого круга пациентов с СРК как при изолированном течении заболевания, так и в случае перекреста с другими заболеваниями пищеварительного тракта [55, 56].

С целью нормализации содержания аминотрансфераз, профилактики прогрессирования НАЖБП и формирования дополнительных метаболических рисков пациентке рекомендован прием адеметионина в дозе 400 мг 2 р/сут между приемами пищи утром и в обед в течение 12 нед. Согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП (2022 г.) адеметионин рассматривается в качестве препарата выбора для лечения пациентов с НАЖБП [22]. Показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза фосфотидилхолина и сборки липопротеинов низкой и очень низкой плотности, которые ответственны за элиминацию триглицеридов и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием стеатогепатита [58]. Таким образом, нарушение баланса фосфотидилхолина/фосфотидилэтаноламина является

одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП и обосновывает патогенетическое применение адеметионина у данной категории пациентов. Опосредованное нейропротективное действие адеметионина заключается в выполнении дезинтоксикационной и антиоксидантной функции. Прямое нейропротективное действие адеметионина реализуется посредством активации процессов метилирования в головном мозге, повышения синтеза нейромедиаторов, улучшения нейросинаптической передачи [58]. Еще одним плейотропным эффектом S-аденозил-L-метионина является антидепрессивный, что наряду с нейропротективным действием позволяет использовать адеметионин в терапии астенического синдрома (гепатогенной слабости) при НАЖБП, а также депрессии, которая часто встречается при СРК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является фактором риска и причиной патоморфоза заболеваний органов пищеварения, в том числе СРК. Наличие общих факторов риска и патогенетических механизмов создает основу для формирования коморбидности СРК и НАЖБП, что требует индивидуализированных подходов к курации данной когорты пациентов.

В качестве препарата выбора для контроля над симптомами СРК может рассматриваться селективный миотропный спазмолитик мебеверин, который не только обеспечивает купирование абдоминальной боли и нормализацию стула, но также обладает высокой эффективностью в отношении лечения других функциональных расстройств пищеварительного тракта, включая функциональные расстройства билиарного тракта, нередко встречающиеся у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

С целью нормализации функции печени, предотвращения прогрессирования заболевания, достижения цитопротективного, антиоксидантного, антифибротического и антидепрессивного эффектов при НАЖБП, в том числе у коморбидных пациентов, рекомендовано назначение адеметионина.

Литература / References

- Esmaili H., Bahreynian M., Qorbani M. et al. Prevalence of General and Abdominal Obesity in a Nationally Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study. *Iran J Pediatr.* 2015;25(3):e401. DOI: 10.5812/ijp.25(3)2015.401.
- Nevill A.M., Stewart A.D., Olds T., Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):151–156. DOI: 10.1002/ajpa.20262.
- Quaye L., Owiredu W.K.B.A., Amidu N. et al. Comparative Abilities of Body Mass Index, Waist Circumference, Abdominal Volume Index, Body Adiposity Index, and Conicity Index as Predictive Screening Tools for Metabolic Syndrome among Apparently Healthy Ghanaian Adults. *J Obes.* 2019;2019:8143179. DOI: 10.1155/2019/8143179.
- Vasamsetti S.B., Natarajan N., Sadaf S. et al. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *J Physiol.* 2023;601(11):2099–2120. DOI: 10.1113/JP282728.
- Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(2):52–60. DOI: 10.17116/dokgastro20211002152.
- [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2021;10(2):52–60 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20211002152.
- Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513–537. DOI: 10.1038/s41574-018-0062-9.
- Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci.* 2011;7(7):1003–1015. DOI: 10.7150/ijbs.7.1003.
- Younis A., Younis A., Tzur B. et al. Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):149. DOI: 10.1186/s12933-016-0466-6.
- Raschke S., Eckardt K., Bjørklund Holven K. et al. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLoS One.* 2013;8(4):e62008. DOI: 10.1371/journal.pone.0062008.
- Barbalho S.M., Flato U.A.P., Tofano R.J. et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3607. DOI: 10.3390/ijms21103607.
- Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339–350. DOI: 10.1055/s-0028-1091978.
- Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012;56(1):234–240. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.020.
- Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921–937. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7.
- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6):824. DOI: 10.3390/biom12060824.
- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
- McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4–13. DOI: 10.1002/hep.31288.
- Kumar V., Xin X., Ma J. et al. Therapeutic targets, novel drugs, and delivery systems for diabetes associated NAFLD and liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;176:113888. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113888.
- Raza S., Rajak S., Upadhyay A. et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(2):206–237. DOI: 10.2741/4892.
- Wong R.J., Aguilar M., Cheung R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547–555. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
- Fouad Y., Waked I., Bollipo S. et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–140 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Iruzubieta P., Medina J.M., Fernández-López R. et al. A Role for Gut Microbiome Fermentative Pathways in Fatty Liver Disease Progression. *J Clin Med.* 2020;9(5):1369. DOI: 10.3390/jcm9051369.

24. Koutoukidis D.A., Jebb S.A., Zimmerman M. et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2020068. DOI: 10.1080/19490976.2021.2020068.
25. 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.
26. Khanmohammadi S., Kuchay M.S. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. *Pharmacol Res*. 2022;185:106507. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
27. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143–148. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):143–148 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000051.
28. Filliol A., Piquet-Pellorce C., Raguénès-Nicol C. et al. RIPK1 protects hepatocytes from Kupffer cells-mediated TNF-induced apoptosis in mouse models of PAMP-induced hepatitis. *J Hepatol*. 2017;66(6):1205–1213. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.005.
29. Slijepcevic D., van de Graaf S.F. Bile Acid Uptake Transporters as Targets for Therapy. *Dig Dis*. 2017;35(3):251–258. DOI: 10.1159/000450983.
30. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S. et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 2016;7(1):22–39. DOI: 10.1080/19490976.2015.1127483.
31. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
32. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
33. Franco L., Jones-Pauley M., Tamimi O. et al. Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients Are an Indicator of Depression and Anxiety. *J Clin Gastroenterol*. 2022. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001770.
34. Wu S., Yuan C., Yang Z. et al. Non-alcoholic fatty liver is associated with increased risk of irritable bowel syndrome: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):262. DOI: 10.1186/s12916-022-02460-8.
35. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):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;190(6):50–56 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
36. He J., Zhang P., Shen L. et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. DOI: 10.3390/ijms21176356.
37. Agustí A., García-Pardo M.P., López-Almela I. et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018;12:155. DOI: 10.3389/fnins.2018.00155.
38. Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника: ведущие факторы генетики и эпигенетики, механизмы формирования. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):164–172. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome phenotypes: leading factors of genetics and epigenetics, mechanisms of formation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(2):164–172 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202111.
39. Anania C., Perla F.M., Olivero F. et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2083–2094. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2083.
40. Ikechi R., Fischer B.D., DeSipio J., Phadtare S. Irritable Bowel Syndrome: Clinical Manifestations, Dietary Influences, and Management. *Healthcare (Basel)*. 2017;5(2):21. DOI: 10.3390/healthcare5020021.
41. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S. et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–1075. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
42. Ludwig D.S., Ebbeling C.B. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond Calories In, Calories Out. *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098–1103. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
43. Dong T., Guo M., Zhang P. et al. The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0225348. DOI: 10.1371/journal.pone.0225348.
44. Ryan M.C., Abbasi F., Lamendola C. et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1075–1080. DOI: 10.2337/dc06-2169.
45. Tappy L., Le K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46. DOI: 10.1152/physrev.00019.2009.
46. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57(6):2525–2531. DOI: 10.1002/hep.26299.
47. Collison K.S., Saleh S.M., Bakheet R.H. et al. Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2003–2013. DOI: 10.1038/oby.2009.58.
48. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C. et al. Steatohepatitis Clinical Severity: Increased fructose consumption is associated with fibrosis research in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(6):1961–1971. DOI: 10.1002/hep.23535.
49. 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.
50. Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина*. 2022;25(11):84–91. DOI: 10.17116/profmed2022251184. [Gaus O.V., Livzan M.A. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaja medicina*. 2022;25(11):84–91 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed2022251184.
51. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730. [Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):306–311 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201730.
52. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5–117 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
53. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.

54. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
55. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Ryzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(4):1044. DOI: 10.3390/jcm11041044.
56. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353-355. DOI: 10.1016/0014-2999(87)90594-2.
57. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *РМЖ*. 2009;2:48. [Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A. et al. Abdominal pain: mechanisms of formation, a rational approach to the choice of therapy. *RMJ*. 2009;2:48 (in Russ.).]
58. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.

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.

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: 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 22.03.2023.

Поступила после рецензирования 12.04.2023.

Принята в печать 04.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, 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.

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

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 22.03.2023.

Revised 12.04.2023.

Accepted 04.05.2023.



ДВАДЦАТЬ ДЕВЯТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация приглашает Вас принять участие в работе Двадцать девятой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели

Двадцать девятая Объединённая Российская гастроэнтерологическая неделя пройдет
с 26 по 28 сентября 2023 года

в Центре Международной Торговли (ЦМТ) в Москве по адресу:
Краснопресненская набережная, 12.

Научные симпозиумы будут проходить в четырех залах. В период проведения Гастронедели в Конгресс-центре ЦМТ будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, а также специализированных медицинских изданий.

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса.

Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Актуальная информация о Двадцать девятой Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе размещается на сайте www.gastro.ru

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: week@gastro.ru

Адрес в интернете: www.gastro.ru

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-12

Основные аспекты терапии начальных стадий желчнокаменной болезни. Нужны ли поиски «золотого» стандарта сегодня?

И.Г. Пахомова

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение последних десятилетий отмечается четкая тенденция к увеличению числа пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью (ЖКБ), особенно среди лиц трудоспособного возраста. При этом наибольшую актуальность приобретает начальная стадия течения заболевания (стадия билиарного сладжа), которая нередко протекает без клинической симптоматики. Вместе с тем течение ЖКБ может сопровождать и дискинезия желчевыводящих путей, что ускоряет процесс формирования конкрементов. Именно поэтому на начальном этапе ЖКБ проведение профилактического консервативного лечения позволяет у большинства пациентов избежать камнеобразования. При этом «золотого» стандарта тактики ведения пациентов на начальной стадии ЖКБ нет. Часть пациентов, у которых диагностирована I стадия ЖКБ, остаются без терапии и наблюдения. В некоторых случаях предлагается применение пероральной литолитической терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Настоящая публикация актуализирует современный подход к терапии начальных стадий ЖКБ с демонстрацией клинического примера успешного комплексного подхода к терапии пациента с билиарным сладжем, дискинезией желчевыводящих путей, избыточной массой тела. Данный подход направлен на коррекцию различных патогенетических факторов формирования билиарного сладжа и предусматривает назначение не только препарата УДХК, но и прокинетики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарный сладж, дисфункция желчевыводящих путей, урсодезоксихолевая кислота, тримебутин, профилактика.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пахомова И.Г. Основные аспекты терапии начальных стадий желчнокаменной болезни. Нужны ли поиски «золотого» стандарта сегодня? РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):332–336. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-12.

Main therapy aspects of the cholelithiasis early phase. Do we need to search for the gold standard nowadays?

I.G. Pakhomova

V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past decades, there has been a clear trend towards an increase in the number of patients suffering from cholelithiasis, especially among persons of working age. At the same time, the early phase of the disease (biliary sludge), which commonly proceeds without clinical symptoms, acquires the greatest relevance. Besides, the cholelithiasis course can also be accompanied by biliary dyskinesia, which accelerates the process of calculus formation. That is why preventive conservative treatment allows most patients to avoid lithiasis at the early phase of cholelithiasis. And there is no gold standard of the treatment tactics for patient management at this phase. Some patients diagnosed with phase 1 cholelithiasis remain without therapy and monitoring. An oral litholytic therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) is proposed in some cases. This article draws increasing attention to the modern method for the treatment in the early phase of cholelithiasis, demonstrating a clinical example of a successful integrated treatment approach for a patient with biliary sludge, biliary dyskinesia and overweight. This method is aimed at correcting various pathogenetic factors of biliary sludge and reckons for the prescription of not only the UDCA drug but also a prokinetic.

KEYWORDS: biliary sludge, biliary tract disorder, ursodeoxycholic acid, trimebutine, prevention, obesity, prokinetics.

FOR CITATION: Pakhomova I.G. Main therapy aspects of the cholelithiasis early phase. Do we need to search for the gold standard nowadays? Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):332–336 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-12.

ВВЕДЕНИЕ

Истинную распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) оценить сложно, поскольку течение заболевания нередко носит латентный характер. Вместе с тем, по разным оценкам, частота встречаемости ЖКБ в развитых странах составляет около 10–15% взрослого населения [1, 2]. В России распространенность заболевания колеблется в пределах 3–12% [2]. Важно отметить, что в последние годы начальные проявления ЖКБ встречаются в молодом и даже детском возрасте, что может быть обусловлено нарушениями в питании, образе жизни, избыточной массой тела.

Решение вопроса о тактике ведения пациентов с ЖКБ зависит от стадии заболевания. Так, на I стадии ЖКБ возможно применение консервативного лечения в варианте литолитической терапии, успех которой будет определяться составом или компонентами билиарного сладжа. Вместе с тем

при наличии показаний пациенту может быть рекомендована плановая холецистэктомия. Именно лечение начальных проявлений ЖКБ имеет большое значение в профилактике дальнейшего камнеобразования. Однако нередко в клинической практике при ведении пациента с билиарным сладжем отмечается пассивная лечебная тактика, что приводит к прогрессированию ЖКБ, развитию клинических ситуаций и осложнений, когда возможности терапии ограничены и требуется хирургическое вмешательство [3]. Между тем на важность тщательного наблюдения за пациентами с билиарным сладжем указывали Р.А. Hill et al. [4]. Проследив результаты УЗИ 104 амбулаторных пациентов с первично диагностированным бессимптомным билиарным сладжем за средний период наблюдения 21 мес., авторы выявили панкреатобилиарные осложнения (ЖКБ, холецистит, холедохолитиаз и панкреатит) у 25 (24%) пациентов.

Цель настоящей публикации: обсудить практическую значимость комплексного терапевтического подхода при начальных стадиях ЖКБ и представить тактику ведения пациента с начальными формами ЖКБ как возможный «золотой» стандарт терапии с учетом особенностей его патогенеза.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА

Развитие ЖКБ и формирование конкрементов происходит при определенных условиях. Первым фактором является перенасыщение желчи холестерином, нуклеация кристаллов моногидрата холестерина, которая может происходить чаще при наличии провоцирующих факторов. Вторым формирующим механизмом является нарушение моторики желчного пузыря и координированной работы сфинктеров, т. е. дискинезия желчного пузыря и/или желчевыводящих путей [1, 5]. Снижение сократительной способности связывают с изменением чувствительности к холецистокинину и/или автономной нейрорегуляции, что и обуславливает неполный выброс перенасыщенной желчи и формирование билиарного сладжа [6, 7].

Ультразвуковая картина билиарного сладжа может быть представлена в нескольких вариантах: либо как сгусток желчи или слой осадка полулунной или круглой формы (при этом сгусток может быть подвижным или фиксированным), либо как малоподвижная масса, занимающая половину желчного пузыря, либо как сгустки и крупные хлопья. Важно отметить, что при соблюдении определенных диетических мероприятий возможно исчезновение билиарного сладжа без применения литолитической терапии в течение 1 года — 2 лет [1, 5]. Кроме того, в клинической практике встречаются ситуации, когда билиарный сладж исчезает и появляется вновь. У части пациентов билиарный сладж может проявляться приступами билиарной колики [1, 5]. Исчезновение билиарного сладжа как на фоне консервативного лечения, так и спонтанное, позволяет говорить о возможной обратимости ЖКБ на ранних стадиях, что предопределяет определенные терапевтические подходы.

При выявлении билиарного сладжа по результатам УЗИ, вне зависимости от клинической симптоматики у пациента, данные изменения необходимо отразить в клиническом диагнозе как I стадию ЖКБ. Всем пациентам с билиарным сладжем должны быть даны соответствующие рекомендации по питанию и образу жизни, а также назначена лекарственная терапия.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА СТАДИИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА

При выявлении билиарного сладжа вне зависимости от клинической симптоматики пациенту необходимо дать рекомендации по правильному и регулярному питанию, разъяснить необходимость сохранения в пище жиров в небольшом количестве, особенно полиненасыщенных, при этом ограничить продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы и трансжиры. Возможно употребление курсами лечебно-столовой минеральной воды [1, 7]. Пациентам с избыточной массой или ожирением необходимо объяснить важность снижения массы тела на фоне регулярной физической активности [8]. Повторное УЗИ желчного пузыря в динамике можно провести через 3–6 мес. При со-

хранении билиарного сладжа на фоне немедикаментозных методов лечения необходимо начать медикаментозную коррекцию вне зависимости от клинической симптоматики [9]. При этом очень важно сразу на первом этапе подобрать эффективную терапию билиарного сладжа.

Эффективность терапии билиарного сладжа зависит от нескольких факторов [10]:

- ♦ сроков начала проведения терапии: чем раньше она начата, тем выше и лучше ее эффект;
 - ♦ состояния сократительной способности желчного пузыря: при сохраненной сократительной функции эффективность терапии выше по сравнению с таковой при сниженной.
- Актуализация практических аспектов ведения пациентов с билиарным сладжем важна по ряду причин:
- частая пассивная тактика со стороны врача при обнаружении признаков билиарного сладжа при обследовании;
 - несоблюдение рекомендаций по модификации образа жизни и питания со стороны пациентов;
 - недостаточная эффективность назначенной терапии;
 - отсутствие динамического контроля.

ПУТИ КОМПЛЕКСНОГО РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Одной из патогенетических основ терапии начальных форм ЖКБ является улучшение реологических свойств желчи. Базисным лекарственным средством при всех формах билиарного сладжа является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты которой способствуют нормализации коллоидной стабильности желчи и снижению транспорта холестерина в стенку желчного пузыря [7, 9].

Препараты УДХК довольно широко представлены на российском фармацевтическом рынке. Одним из представителей препаратов желчных кислот является отечественный препарат Урдокса®, зарегистрированный в России в 2009 г. и уже имеющий заслуженную клиническую репутацию [11, 12]. Согласно инструкции по применению препарата Урдокса® для растворения билиарного сладжа рекомендован прием 10–15 мг на 1 кг массы тела¹. Возможен прием всей дозы вечером или перед сном. В некоторых случаях рекомендуется разделить на 2 приема. Длительность терапии составляет 6–12 мес. Контрольное УЗИ рекомендуется выполнять через 3–6 мес., дальнейшую динамическую оценку эффективности консервативного лечения по данным УЗИ проводят с учетом индивидуальных особенностей пациента. При необходимости проведения профилактики формирования билиарного сладжа может быть рекомендован прием УДХК в течение нескольких месяцев после его исчезновения.

Эффективность данного препарата в лечении ЖКБ и билиарного сладжа отмечена в нескольких российских работах. Так, в работе И.А. Викторовой и соавт. [13] исчезновение билиарной диспепсии и болевого синдрома на фоне применения препарата Урдокса® констатировали начиная с 3–4-й недели лечения. Исчезновение билиарного сладжа по данным УЗИ через 3 мес. отмечали у 50 (77%) пациентов. По окончании лечения, через 5 мес., признаков билиарного сладжа не было выявлено ни у одного пациента. Схожие данные получены другими отечественными исследователями [14]: по прошествии 1 мес. приема препарата Урдокса® в дозе 15 мг/кг в сутки положительная динамика была зарегистрирована у большинства (80%) пациентов. При этом отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов препарата.

¹ Листок-вкладыш — информация для пациента. Урдокса® 500. Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b4576389-3759-4e00-bbfb-dba88fe4a22d (дата обращения: 05.03.2023).

Использование препарата Урдокса® 500 мг/сут в течение 4 нед. у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа сопровождалось статистически значимым ($p < 0,05$) уменьшением выраженности болевого синдрома, всех проявлений диспепсического синдрома, преимущественно отрыжки и тошноты, снижением уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ, уменьшением объема желчного пузыря [15]. Особо было отмечено, что прием препарата не провоцировал развитие диарейного синдрома.

Как уже было сказано выше, одним из основных патогенетических звеньев развития ЖКБ являются дисмоторные нарушения билиарного тракта, которые могут быть вызваны замедленным опорожнением желчного пузыря и/или дисфункцией сфинктера Одди. Рациональным подходом в ведении пациента с билиарным сладжем и клинической симптоматикой может быть назначение тримебутина. Тримебутин обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы желудочно-кишечного тракта (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим), являясь универсальным модулятором моторики всех его отделов. Имеются данные, что тримебутин быстро (в течение 1 ч) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заблуждениях желчного пузыря (цит. по [1]). Тримебутин применяют по 200 мг 3 р/сут (в случае пролонгированной формы по 300 мг 2 р/сут) в течение 1 мес. Для профилактики рецидивов болевого синдрома — по 300 мг 2 р/сут до 3 мес. Препарат хорошо переносится, даже при длительном применении. Представителем тримебутина является препарат Необутин® Ретард, представленный в дозе 300 мг.

В качестве практической иллюстрации обоснованности комбинированного назначения препаратов, действующих на разные патогенетические аспекты формирования билиарного сладжа, приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 38 лет, обратился с жалобами на тяжесть в правом подреберье, периодические ноющие боли там же после погрешностей в диете или стрессовых ситуаций, длительностью до 1 ч.

Из анамнеза: тяжесть в правом подреберье и горечь во рту отмечает в течение последних 6 мес., боли — около 8 мес., периодически нерегулярный и нестабильный стул с чередованием плотного и жидкого, без патологических примесей. Старался соблюдать диету с ограничением жареного, острого и маринованного, иногда купировал боль приемом различных лекарственных препаратов. УЗИ органов брюшной полости выполнял около 1 года назад, со слов, «врач говорила

о дискинезии желчевыводящих путей». Клинический анализ крови — без отклонений. В биохимическом анализе крови — незначительное повышение содержания общего холестерина до 6,1 ммоль/л. Терапия не назначалась. Эндоскопическое исследование (фиброгастроэзофагогастродуоденоскопия) однократно 10 лет назад по поводу тяжести в эпигастрии, горького привкуса во рту — эритематозная гастропатия, НР-негативная, дуоденогастральный рефлюкс (мутная желчь в желудке, со слов). Были даны соответствующие рекомендации по коррекции питания.

Питание нерегулярное, часто длительные перерывы между приемами пищи или перекусы на ходу в связи с особенностями рабочего графика. Ранее страдал ожирением 1–2-й степени, 6 мес. назад резко похудел на 12 кг за 3 мес. (со слов, планово). Имеется отягощенный наследственный анамнез: мама страдает ЖКБ.

При обращении проведены все необходимые исследования. По результатам анализа крови выявлена гиперлипидемия (холестерин общий 6,4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,75 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л). По ЭКГ — без значимых отклонений. Имеется избыточная масса тела (ИМТ 29,3 кг/м²).

По данным видеоэзофагогастродуоденоскопии: эритематозная гастропатия, дуоденогастральный рефлюкс (в просвете двенадцатиперстной кишки и в желудке большое количество мутной пенистой желчи).

УЗИ органов брюшной полости: стенки желчного пузыря не утолщены, функциональный перегиб в области тела желчного пузыря, в полости пузыря эхо-взвесь (см. рисунок, А). По результатам динамической эхохолестиографии: фракция выброса желчного пузыря 40% (снижена, что говорит о гипотонусе желчного пузыря)

Таким образом, у пациента имеет место ЖКБ, I стадия: билиарный сладж. Дискинезия желчевыводящих путей: дисфункция желчного пузыря.

Среди факторов риска развития ЖКБ, в том числе и билиарного сладжа, у пациента имеются отягощенная наследственность, ожирение, а затем резкое похудание, длительные промежутки между приемами пищи.

Пациенту даны рекомендации по коррекции питания: регулярное, 3–4 раза в день, с включением пищевых волокон, злаков, кисломолочных продуктов и т. д., исключить жареное, острое и маринованное. Жиры в пище должны быть полиненасыщенными (растительное масло, морская рыба, грецкие орехи в небольшом количестве). Коррекция массы тела со снижением не более 500 г в неделю, разъяснен вред голодания и быстрого похудения.

В терапии рекомендован прием препарата УДХК — Урдокса® в суточной дозировке 1000 мг на ночь длительно



Рисунок. Данные УЗИ желчного пузыря до лечения (А) и на фоне комплексной терапии через 3 мес. (В) и через 6 мес. (С)
Figure. Ultrasound data of the gallbladder before treatment (A) and during complex therapy after 3 months (B) and after 6 months (C)

(из расчета 10 мг/кг массы тела) в течение 6 мес., с контролем через 3 мес. С учетом наличия болей в правом подреберье рекомендован прием препарата Необутин® Ретард в дозировке 300 мг (1 таблетка) 2 р/сут в течение 1 мес. Через 14 дней отмечена положительная клиническая динамика: симптомы купированы, стул регулярный, оформленный.

Ультразвуковой контроль через 3 мес.: положительная динамика, уменьшение выраженности билиарного сладжа (см. рисунок, В). Через 6 мес. УЗ-контроль на фоне продолжающегося приема препарата УДХК: билиарный сладж отсутствует (см. рисунок, С). После 6 мес. было принято решение о прекращении приема препарата УДХК с динамическим контролем каждые 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует нам как портрет типичного пациента с симптомами начальных форм ЖКБ (избыточная масса тела, быстрое похудание, нерегулярное питание), так и лечебную тактику, которая может приводить к выраженному положительному эффекту начальных стадий ЖКБ. Для того чтобы повысить эффективность усилий пациента в отношении модификации питания и образа жизни во избежание прогрессирования заболевания, важно, учитывая патогенетические механизмы развития ЖКБ, назначить не только препарат УДХК, но и прокинетический компонент терапии тримебутин, который способствует нормализации дисмоторных нарушений желчного пузыря и обладает обезболивающим действием, не влияя на центральную нервную систему². Одним из провоцирующих факторов появления клинической симптоматики со стороны гепатобилиарной системы у пациента стало сравнительно быстрое снижение массы тела, которое сопровождается временным увеличением литогенности желчи [16]. В метаанализе, проведенном C.S. Stokes et al. [17], было показано, что введение УДХК значительно снижает образование камней в желчном пузыре в условиях быстрой потери веса, вызванной низкокалорийной диетой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия билиарного сладжа — важная клиническая задача врача амбулаторного звена вне зависимости от клинической симптоматики. Проведение такой терапии необходимо в первую очередь в качестве профилактики прогрессирования ЖКБ. Рациональным подходом к лечению пациента с билиарным сладжем является назначение препаратов УДХК и спазмолитика. Длительный опыт применения препарата Урдокса® продемонстрировал не только эффективность, но и безопасность у пациентов с билиарным сладжем и дисфункциями билиарного тракта [18, 19]. Наш клинический опыт подтверждает данные литературы об эффективности и безопасности применения препарата Урдокса®. Важно подчеркнуть, что данный препарат входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, а высокий профиль безопасности позволяет применять его у детей старше 3 лет.

Применение препарата Необутин® Ретард позволяет получить не только хороший клинический ответ на терапию, но и повысить приверженность пациентов лечению.

Препараты УДХК и тримебутин включены в клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ

и дискинезии желчевыводящих путей [1, 8]. Предложенный подход с применением препарата УДХК (Урдокса®) и препарата тримебутин (Необутин® Ретард) можно назвать «золотым» стандартом терапии начальных стадий ЖКБ. Данная схема позволяет оказывать влияние на основные патогенетические звенья начальных стадий заболевания. Такой подход является не только лечебным, но и профилактическим, так как может предотвратить прогрессирование ЖКБ и избежать оперативного вмешательства. ▲

Литература / References

- 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. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya E.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.]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Новокузнецк: Полиграфист; 2013. [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Clinic, diagnosis and treatment of major diseases of the gallbladder and biliary tract. Novokuznetsk: Poligrafist; 2013 (in Russ.).]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Целесообразность активного ведения пациента с желчнокаменной болезнью в практике врача-терапевта: анализ клинического случая. Справочник поликлинического врача. 2013;4:68–72. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Advisability of active management of patient with gallstone disease in practice of the therapist: analysis of the case study. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013;4:68–72 (in Russ.).]
- Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. J Ultrasound Med. 2016;35(3):605–610. DOI: 10.7863/ultra.15.05026.
- Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. Consilium medicum (Гастроэнтерология). 2012;2:14–18. [Ilchenko A.A. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis, treatment. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2012;(2):18–21 (in Russ.).]
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2005;7(2):28–32. [Ilchenko A.A., Delyukina O.V. Clinical significance of biliary sludge. Consilium Medicum. 2005;7(2):28–32 (in Russ.).]
- Guarino M.P., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. Gut. 2007;56(6):815–820. DOI: 10.1136/gut.2006.109934.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(3):63–80 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.]
- Абгаджав Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(4):67–71. [Abgadzava E.Z., Telnikh Yu.V. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(4):67–71 (in Russ.).]
- Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. Curr Med Chem. 2009;16:1531–1542. DOI: 10.2174/092986709787909631.
- Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей: Методические рекомендации. СПб.: Фармпроект; 2010. [Simanenkov V.I., Sablin O.A., Ilchishina T.A. et al. Use of ursodeoxycholic acid (Urdoxa) in patients with dyskinesias of urine-excreting tracts: Methodical guidance. SPb.: Farmproekt. 2010 (in Russ.).]
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012;7:23–32. [Plotnikova E.Y., Sukhikh A.S. Ursodeoxycholic acid yesterday and today. Terapevt. 2012;7:23–32 (in Russ.).]
- Викторова И.А., Трухан Д.И., Волкова И.С. Опыт применения препарата Урдокса® в лечении билиарного сладжа. Международный журнал приклад-

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Необутин®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32aee573-5fa0-430d-80bf-d6177f576742 (дата обращения: 05.03.2023).

ных и фундаментальных исследований. 2011;11:24–24. (Электронный ресурс.) URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=1833> (дата обращения: 27.02.2023).

[Viktorova I.A., Trukhan D.I., Volkova I.S. Experience with the use of Urdox in the treatment of biliary sludge. International Journal of Applied and Basic Research. 2011;11:24–24. (Electronic resource.) <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=1833>. (access date: 27.02.2023) (in Russ.).]

14. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012;3:10–12.

[Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2012;3:10–12 (in Russ.).]

15. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможность применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата Урдокса) при дискинезиях желчевыводящих путей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010; 2–3:23–26.

[Simanenkov V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Possibilities of using ursodeoxycholic acid (Urdoxa) for biliary dyskinesia. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2010;2–3:23–26 (in Russ.).]

16. Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. Handb Exp Pharmacol. 2019;256:237–264. DOI: 10.1007/164_2019_241.

17. Stokes C.S., Glud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(7):1090–1100.e2; quiz e61. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.

18. Топчий Н.В., Топорков А.С. Решение проблемы билиарного сладжа. iDoctor. 2013;3:12–17.

[Topchiy N.V., Toporkov A.S. Solution of biliary sludge problem. iDoctor. 2013;3:12–17 (in Russ.).]

19. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта. Лечащий врач. 2013;4:52–59.

[Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Algorithm of management of patients with functional disturbances of the biliary tract. Lechaschiy Vrach. 2013;4:52–59 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Пахомова Инна Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3125-6282.

Контактная информация: Пахомова Инна Григорьевна, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.03.2023.

Поступила после рецензирования 04.04.2023.

Принята в печать 27.04.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Inna G. Pakhomova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinica, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3125-6282.

Contact information: Inna G. Pakhomova, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 11.03.2023.

Revised 04.04.2023.

Accepted 27.04.2023.



КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ ЖЁЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА 1 МЕСЯЦ



для восстановления концентрации желчных кислот
и нормализации моторной функции билиарного тракта*

*согласно инструкции по применению: Урдокса® 500 РУ ЛП-№(001340)-(PF-RU), Необутин® Ретард РУ № ЛП-№(000623)-(PF-RU), М-М-URD-2023_06-11181

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-13

Абдоминальный туберкулез у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение)

Л.В. Поддубная^{1,2}, Г.Ф. Дубакова², Т.С. Гелескул², Е.П. Шилова^{1,2}, Т.А. Колпакова¹, М.Ф. Осипенко¹, С.Д. Никонов³, В.П. Дробышева¹

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Филиал ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детская туберкулезная больница, Новосибирская обл., Россия

³ГБУЗ НСО «ГОНКТБ», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Абдоминальный туберкулез — специфическое туберкулезное поражение органов брюшной полости. У детей абдоминальный туберкулез в большинстве своем вторичен, встречается в основном в виде мезаденита и туберкулеза кишечника. В большинстве (63–96%) случаев процесс локализуется в илеоцекальном отделе кишечника. Представлен случай несвоевременно выявленного абдоминального туберкулеза с поражением лимфатических узлов брюшины и кишечника у ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов всех групп в фазе уплотнения и начала кальцинации. При обследовании (компьютерная томография) установлено поражение илеоцекального отдела толстого кишечника, гистологическое исследование биопсийного материала, взятого при эндоскопии толстого кишечника, показало гранулематозный колит микобактериальной природы. Ведущим клиническим проявлением был синдром мальабсорбции с нарастающей белково-энергетической недостаточностью. Особенность заболевания заключалась в редкой локализации специфического поражения — в тонком кишечнике с развитием стеноза тощей кишки, что привело к выраженному нарушению энтерального питания, развитию синдрома мальабсорбции с выраженной трофологической недостаточностью. Решающим фактором в установлении причины сформировавшегося синдрома мальабсорбции была лапаротомия, которую провели при развитии симптомов острой кишечной непроходимости. По нашему мнению, показанием к диагностической лапароскопии у детей с абдоминальным туберкулезом следует считать нарушение энтерального питания, синдром мальабсорбции, неподдающиеся коррекции на терапевтическом этапе лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованный первичный туберкулез, микобактерии туберкулеза, туберкулез кишечника, мезаденит, синдром мальабсорбции, стеноз тощей кишки, компьютерная томография, гистологическое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Поддубная Л.В., Дубакова Г.Ф., Гелескул Т.С., Шилова Е.П., Колпакова Т.А., Осипенко М.Ф., Никонов С.Д., Дробышева В.П. Абдоминальный туберкулез у ребенка раннего возраста (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):337–342. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-13.

Abdominal tuberculosis in a baby (case report)

L.V. Poddubnaya^{1,2}, G.F. Dubakova², T.S. Geleskul², E.P. Shilova^{1,2}, T.A. Kolpakova¹, M.F. Osipenko¹, S.D. Nikonov³, V.P. Drobysheva¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Children's Tuberculosis Hospital, the branch of Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk region, Russian Federation

³Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Abdominal tuberculosis is a specific tuberculous lesion of the abdominal organs. In children, abdominal tuberculosis is mostly secondary, occurring mainly in the form of mesadenitis and intestinal tuberculosis. In most cases (63–96%), the process is localized in the ileocecal valve. The article presents a case of untimely diagnosed abdominal tuberculosis with lymph node lesions of the peritoneum and intestines in a child with intrathoracic lymph node tuberculosis of all groups during densification and the calcification onset. The examination (computed tomography) revealed a lesion of the ileocecal valve, while histology of biopsy material taken during colonoscopy showed granulomatous colitis of mycobacterial nature. The leading clinical manifestation was malabsorption syndrome with increased protein-energy undernutrition. The disease pattern was the rare localization of a specific lesion — in the small intestine with the development of jejunal stenosis, which led to a significant disorder of enteral nutrition and the development of malabsorption syndrome with severe trophological insufficiency. The decisive factor in determining the cause of the malabsorption syndrome was laparotomy, which was performed in presented signs of acute intestinal obstruction. In our opinion, an indication for diagnostic laparoscopy in children with abdominal tuberculosis should be considered the enteral nutrition disorder and malabsorption syndrome, which cannot be corrected at the therapeutic process stage.

KEYWORDS: primary generalized tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, intestinal tuberculosis, mesadenitis, malabsorption syndrome, jejunal stenosis, computed tomography, histology.

FOR CITATION: Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Geleskul T.S., Shilova E.P., Kolpakova T.A., Osipenko M.F., Nikonov S.D., Drobysheva V.P. Abdominal tuberculosis in a baby (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):337–342 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-13.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «внегочный туберкулез» объединяет формы туберкулеза различной локализации, кроме туберкулеза органов дыхания [1, 2]. Одной из таких форм является абдоминальный туберкулез — специфическое туберкулезное поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки, забрюшинного пространства, брюшины, печени и селезенки. В последние десятилетия изолированное поражение одного из органов брюшной полости встречается достаточно редко, чаще в специфический процесс вовлекаются одновременно несколько анатомических образований, потому клинические проявления абдоминального туберкулеза многолики, при этом патогномичные симптомы отсутствуют, процесс протекает под маской других заболеваний [3–6]. Наиболее частой формой абдоминального туберкулеза является поражение брыжеечных лимфатических узлов (мезаденит), когда при лимфогенном или гематогенном прогрессировании микобактерии туберкулеза (МБТ) проникают в кишечник, где развивается специфический процесс [2, 7]. Возможно первичное поражение кишечника при алиментарном пути распространения инфекции вследствие приема в пищу продуктов, инфицированных МБТ [2, 8]. Существует деглутационный механизм поражения кишечника — заглатывание большого количества бактерий мокроты при наличии легочного туберкулеза с очагами распада (спутогенная теория). До 1980 г. спутогенная теория генерализации туберкулезного процесса не признавалась [7], однако в период ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу, роста доли туберкулезного процесса с распадом, в том числе и казеозной пневмонии, выделен и спутогенный путь поражения кишечника [5]. Патоморфологические варианты туберкулеза кишечника представлены язвенной, гипертрофической или язвенно-гипертрофической формами. В большинстве (63–96%) случаев процесс локализуется в илеоцекальном отделе кишечника, редко поражаются тощая кишка, желудок [2, 6]. Современные лучевые методы обследования, в том числе компьютерная томография (КТ) брюшной полости, также подтверждают эти данные: илеоцекальная область поражается более чем в 90% случаев, другие отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вовлекаются в туберкулезный процесс редко [9].

Абдоминальный туберкулез у детей — редкая внегочная локализация, его диагностика остается сложной задачей из-за его неспецифических клинических особенностей и неясных рекомендаций относительно наилучших диагностических инструментов [10, 11]. Мы наблюдали редкий клинический случай — абдоминальный туберкулез с поражением мезентериальных лимфатических узлов, брюшины, тонкой и толстой кишки, осложненный кишечной непроходимостью и стенозом тощей кишки, у ребенка раннего возраста, который приводим в данной публикации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 2 года (дата рождения: 12.06.2019), поступила в детскую туберкулезную больницу 28.10.2021. Девочка от 8-й беременности, 3-х родов. Роды в срок, самопроизвольные, родилась с массой 3430 г, длиной 55 см. Закричала сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без патологии. В роддоме проведены две прививки: БЦЖ против туберкулеза и прививка от гепатита В. На грудном вскармливании находилась до 1 мес., далее переведена на искусственное вскармливание коровьим молоком

(от адаптированных молочных смесей мать отказывалась), т. е. у грудного ребенка вскармливание было нерациональное и неадаптированное. В возрасте 8 мес. диагностировали железодефицитную анемию (ЖДА) средней степени тяжести (гемоглобин (Hb) 78–90 г/л). Проводилась коррекция вскармливания, лечение анемии (препараты железа), однако показатели Hb сохранялись на уровне 80–92 г/л. В мае 2021 г. консультирована фтизиатром по поводу контакта с отцом, больным диссеминированным туберкулезом в фазе распада, МБТ(+) с сохраненной лекарственной чувствительностью. Проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л от 21.05.2021 отрицательная. Профилактическое лечение не получала. В сентябре 2021 г. девочка перенесла кишечную инфекцию (гастроэнтерит средней степени тяжести). Через 1 мес. (09.10.2021) госпитализирована в детскую инфекционную больницу с диагнозом: новая коронавирусная инфекция (исследование мазка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с положительным результатом — выявлена РНК SARS-CoV-2 от 06.10.2021), двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 0-й степени. Обращали на себя внимание гипотрофия, ЖДА (Hb от 66 до 110 г/л), выраженная гипопропротеинемия (белок от 1,12 до 0,1 г/л в динамике), периферические отеки, увеличение объема живота, стул 5–7 раз в день. Исследование кала на скрытую кровь с положительным результатом, сплошь выявлены лейкоциты. При проведении КТ органов грудной клетки от 11.10.2021 обнаружено увеличение внутригрудных лимфатических узлов всех групп с обеих сторон с признаками кальцинации и очаговые тени в легких с обеих сторон. Ребенок переведен в детскую туберкулезную больницу (28.10.2021). При поступлении состояние тяжелое: выражены общие симптомы интоксикации, пониженное питание, масса тела 9,0 кг (дефицит массы тела составляет 36%), подкожно-жировой слой отсутствует в области живота и конечностей, тургор тканей снижен, кожные покровы бледные, сухие, кожа собирается в складку. Аппетит снижен. В легких дыхание проводится по всем полям, жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 100 в 1 мин. Живот увеличен в объеме, вздут, мягкий, доступен пальпации, симптомы раздражения брюшины не определяются. Перистальтика кишечника прослушивается. Из представленных данных предыдущих обследований отмечалась протеинурия от 1,12 до 0,1 г/л в динамике, гипохромная анемия с уровнем Hb от 66 до 110 г/л; гипоальбуминемия от 19,7 до 24,8 г/л. КТ органов грудной клетки от 25.11.2021: сохраняются признаки туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения и частичной кальцинации, с наличием кальцинированных очагов в легких справа (С10) и слева (С1–2), мягкотканых очагов справа (С4) и слева (С1–2) (рис. 1).

На КТ органов брюшной полости от 25.11.2021 определяются множественные абдоминальные лимфатические узлы с кальцинацией и формированием конгломератов до 10 мм (рис. 2), неравномерное утолщение стенок слепой кишки, контуры слизистой нечеткие, принимают «пушистый» вид. Отмечается вовлечение в процесс дистальных отделов подвздошной кишки и начальной части восходящего отдела толстого кишечника. Визуализируются раздутые петли поперечно-ободочной кишки, заполненные газом, нисходящего отдела и сигмовидной кишки, заполненные жидким содержимым.

При исследовании промывных вод желудка (ПВЖ) на МБТ методом ПЦР (Gene Xpert) определена ДНК МБТ, чув-

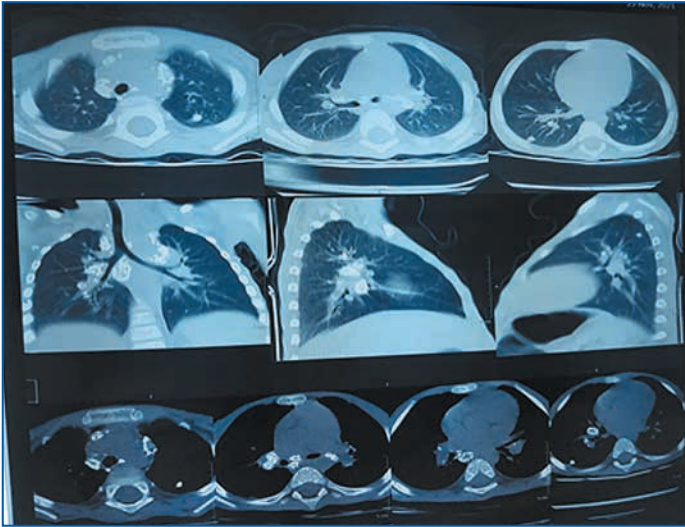


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: признаки туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения и частичной кальцинации с наличием кальцинированных очагов в С10 правого и С1–2 левого легкого и мягкотканых очагов в С4 правого и С1–2 левого легкого

Fig. 1. Chest computed tomography: signs of intrathoracic lymph node tuberculosis during densification and partial calcification. Calcified foci in C10 of the right lung and C1-2 of the left lung; soft tissue foci in C4 of the right lung and C1-2 of the left lung

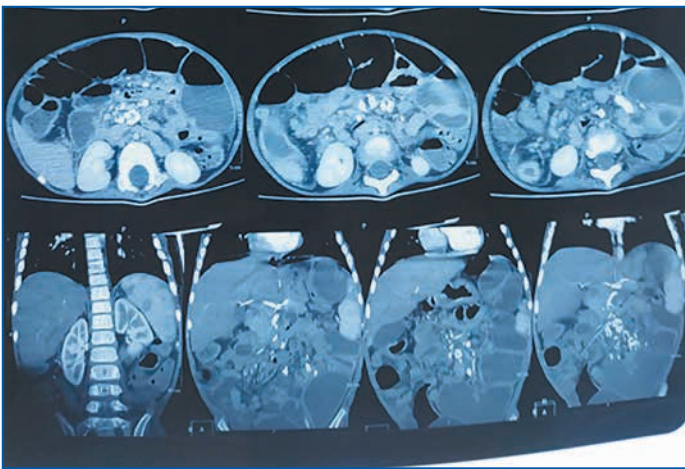


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости от 25.11.2021: определяются множественные абдоминальные лимфатические узлы с кальцинацией, формирующие конгломераты до 10 мм

Fig. 2. Abdominal computed tomography dated 25.11.2021: multiple abdominal lymph nodes calcification forming masses up to 10 mm

ствительной к рифампицину. Микроскопия (световая, люминесцентная) ПВЖ, посев на жидкие и плотные питательные среды МБТ не выявили. Микроскопия кала (трехкратно): кислотоустойчивые МБТ не выделены. На основании данных обследования был поставлен диагноз: генерализованный первичный туберкулез (А16.7.2.1.1.2): туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп с обеих сторон в фазе уплотнения и начала кальцинации, осложненный лимфогенным прогрессирующим (очаги отсева) в участок С1–2 левого и С10 правого легкого, МБТ(-), ПЦР(+) с чувствительностью к рифампицину. Абдоминальный туберкулез: ту-

беркулез внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов в фазе уплотнения и начала кальцинации, туберкулез кишечника в фазе инфильтрации. Сопутствующие заболевания: белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Гипохромная анемия средней степени.

Пациентка получала энтеральное питание адаптированной смесью на основе гидролизатов белка через зонд дробно по 10 мл в час. Проводилось лечение соответственно распространенности туберкулезного процесса и тяжести состояния пациентки: назначен индивидуализированный режим химиотерапии с применением противотуберкулезных препаратов — левофлоксацина, изониазида, пиразинамида, рифампицина. Добавлена патогенетическая терапия (ферментные препараты, гепатопротекторы, витамины), лечение сопутствующей патологии (препараты железа, парентеральное введение альбумина, глюкозо-калиевой смеси с инсулином). Состояние ребенка оставалось тяжелым вследствие синдрома мальабсорбции и выраженных гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота, метеоризм, нарушение стула, чаще с преобладанием поноса или чередованием запора и поноса). Кормление ребенка проводилось дозированно, по 10–15 мл молочной смеси, однако и этот объем ребенок усваивал плохо, кормление заканчивалось рвотой, вздутием живота. Консультирована хирургом (10.11.2021): острая хирургическая патология исключена. Для проведения парентерального питания и для дальнейшей диагностики ребенок переведен в областную клиническую больницу. За время нахождения в стационаре (с 01.12.2021 по 10.02.2022) на фоне комбинированной антибактериальной (меронем, линезолид) и противотуберкулезной терапии, парентерального питания отмечалась незначительная положительная динамика. Однако при попытке увеличения объема питания вновь отмечалось усиление гастроинтестинальных симптомов. Проводилось обследование с целью исключения болезни Крона, болезни Гиршпрунга. Выполнено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, выявившее очаговую эритематозную гастропатию. Проведено эндоскопическое исследование кишечника (20.12.2021): очаговый колит; гистологическое заключение: гранулематозный колит, вероятнее всего микобактериальной природы.

Ребенок заочно консультирован в ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России и ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России. Выставленный ранее клинический диагноз подтвержден. Рекомендована госпитализация ребенка в клинику ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России для дальнейшего обследования и лечения.

В отделении гастроэнтерологии (с 22.02.2022 по 09.03.2022) ребенок консультирован педиатром-пульмонологом, аллергологом-иммунологом, неврологом. При проведении повторных эндоскопических и ультразвуковых исследований выявлены: умеренная гепатомегалия, перерастянутые петли кишечника во всех отделах с маятникообразной перистальтикой, пневматоз полостей кишечника верхнего этажа; подтвержден очаговый колит с участком сужения кишки в селезеночном углу. Высказано предположение о хронической динамической кишечной непроходимости. Доминирующим в клинической картине оставался синдром задержки физического развития с белково-калорийной недостаточностью 1–2-й степени смешанного генеза. Находясь в стационаре, пациентка получала парентеральное питание (специализированное лечебное питание для детей от 1 года до 10 лет на основе гидролизованного белка молочной сыворотки по 120 мл 4–5 раз

в день, смесь аминокислот и жировая эмульсия для парентерального питания по 25 мл/кг/сут — 296 ккал, 10% глюкоза 350 мл), изониазид, рифампицин, пиразинамид, витамин D 1500 МЕ в сутки, витамины группы В.

Состояние ребенка резко ухудшилось 09.03.2022 за счет нарастания признаков кишечной непроходимости: резко выраженное вздутие живота, рвота. По экстренным показаниям проведена лапаротомия с ревизией брюшной полости, выявлен участок тонкой кишки со стенозом, выполнена резекция данного участка с последующим наложением Т-образного анастомоза с энтеростомой. Исследование операционного материала выявило участок стеноза до 0,1 см на протяжении 0,5 см; при микроскопическом исследовании во всех слоях кишки (преимущественно в подслизистой и мышечной оболочке) выявлялись многочисленные эпителиоидно-клеточные и гигантоклеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса. По результатам клинического наблюдения, проведенного оперативного лечения и микроскопического исследования операционного материала установлена причина синдрома мальабсорбции у ребенка — туберкулез тощей кишки, осложненный стенозом с развитием кишечной непроходимости. Иммунодиагностические тесты на подтверждение туберкулезного генеза заболевания в динамике: проба Манту с 2 ТЕ от 21.05.2021 — отрицательная, от 25.03.2022 — папула 7 мм; проба «Диаскинтест» от 25.03.2022 — отрицательная, от 03.06.2022 — папула 12 мм; квантифероновый тест от 29.03.2022 — положительный.

Для продолжения основного курса лечения (ОКЛ) генерализованного туберкулеза ребенок 14.04.2022 переведен в филиал ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детскую туберкулезную больницу, где находился на лечении до 04.10.2022 с клиническим диагнозом: «Генерализованный первичный туберкулез (А 16.7.2.1.1.1.2): туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп с обеих сторон в фазе уплотнения и начала кальцинации, осложненный очагами отсева в левое (С1–2) и правое (С10) легкие, МБТ(-). Абдоминальный туберкулез: туберкулез внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов в фазе уплотнения и начала кальцинации, туберкулез кишечника в фазе инфильтрации и рубцевания, осложненный стенозом тощей кишки с развитием кишечной непроходимости. Состояние после резекции тонкой кишки (09.03.2022) с наложением Т-образного анастомоза, энтеростомы». Сопутствующий диагноз: тяжелая белково-энергетическая недостаточность (Е43); железодефицитная анемия средней степени тяжести инфекционно-алиментарного генеза (D50).

В течение ОКЛ (28.10.2021–04.10.2022) получено 348 суточных доз этиотропной противотуберкулезной терапии (интенсивная фаза — 194 дозы, фаза продолжения — 154 дозы). Комплексное лечение ребенка (этиотропная химиотерапия, симптоматическое, хирургическое лечение) позволило добиться положительной динамики: улучшились эмоциональный тонус, аппетит, увеличилась масса тела (в возрасте 3 года 4 месяца масса тела составила 10,8 кг). При объективном исследовании (04.10.2022) органов брюшной полости: живот правильной симметричной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. На передней брюшной стенке послеоперационный рубец после энтеростомы (стома закрыта 12.06.2022) по средней линии живота после лапаротомии. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги.

На КТ органов грудной клетки от 20.09.2022 выявлены признаки туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов

в фазе уплотнения и кальцинации с наличием кальцинированных очагов в правом (С10) и левом (С1–2) легких. В сравнении с предыдущим результатом обследования от 17.06.2022 — без динамики. На КТ органов брюшной полости от 20.09.2022 выявлены признаки гепатоспленомегалии; состояние после операции на кишечнике — резекции тонкой кишки: гиперперневроз кишечника, множественные кальцинированные абдоминальные лимфоузлы, свидетельствующие об абдоминальном туберкулезе в фазе уплотнения и кальцинации.

Решение центральной врачебной консультативной комиссии ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» от 04.10.2022: ОКЛ закончен с высокой эффективностью. Ребенок переведен в 3-ю группу диспансерного наблюдения противотуберкулезного диспансера по месту жительства. Диагноз при выписке: «Клиническое излечение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов всех групп с обеих сторон с исходом в кальцинаты (В90.9.3.). Клиническое излечение туберкулеза мезентериальных лимфоузлов с исходом в кальцинаты. Состояние после резекции тонкой кишки».

ОБСУЖДЕНИЕ

Абдоминальный туберкулез у детей в большинстве своем вторичен. Локальные проявления абдоминального туберкулеза у детей встречаются в основном в виде туберкулеза кишечника, мезаденита и перитонита [7, 12]. Возникновение клинических симптомов связано с нервно-рефлекторным воздействием воспаления на ЖКТ или с вовлечением в туберкулезный процесс брюшины. Поражение брыжеечных лимфоузлов проявляется общими симптомами интоксикации, местным процессом в лимфоузлах и в участках брюшины, прилегающих к пораженным лимфоузлам [7, 9]. Детей беспокоят боли, локализующиеся в области живота, где сосредоточено наибольшее количество лимфатических узлов. Туберкулез кишечника, как правило, развивается медленно. Начало заболевания обычно бессимптомное либо с нарастанием симптомов туберкулезной интоксикации. При любой локализации абдоминального туберкулеза в процесс вовлекается пищеварительный тракт, нарушаются процессы пищеварения и всасывания, что приводит к потере массы тела, иногда к истощению. Почти всегда наблюдаются гастроинтестинальные симптомы: снижение аппетита, периодическая тошнота, рвота, неустойчивый стул и вздутие живота. Особенностью туберкулеза кишечника у детей является поперечное расположение формирующихся язв относительно продольной оси кишки по ходу лимфатических сосудов, поэтому при заживлении язвенных изменений наступает не только сужение просвета кишки, но и ее укорочение [9]. Осложнения в течении туберкулеза кишечника нередко связаны с формированием псевдополипов, свища, развитием непроходимости вследствие стеноза кишки [7], что и отмечалось у представленной пациентки. Диагностика туберкулеза кишечника включает комплексное обследование: анамнез, осмотр, лабораторные данные и иммунодиагностические пробы, лучевые методы исследования, включая КТ, ультразвуковую диагностику органов брюшной полости, а окончательный диагноз абдоминального туберкулеза подтверждается только после диагностической лапароскопии и биопсии при морфогистологическом исследовании операционного материала [11, 12]. Выявление кальцинированных лимфатических узлов в брюшной полости практически всегда свидетельствует о наличии туберкулезного мезаденита. Между тем поражение туберкулезом ЖКТ встречается

нечасто, среди внелегочных локализаций преобладает поражение костно-суставной, мочеполовой систем и туберкулез периферических лимфатических узлов [13]. Абдоминальный туберкулез является сложным и потенциально очень тяжелым заболеванием, которое при неправильной диагностике может быть связано с тяжелыми осложнениями [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поздняя диагностика заболевания у ребенка раннего возраста, имевшего контакт с больным туберкулезом, явилась причиной развития генерализованной формы болезни, а лимфогематогенное прогрессирование туберкулезной инфекции — причиной поражения ЖКТ с локализацией процесса в мезентериальных лимфатических узлах, в толстой и тонкой кишке. Особенностью данного клинического наблюдения был синдром мальабсорбции вследствие нечастой локализации туберкулезного процесса в тонкой кишке с развитием стеноза тощей кишки, приведшего к развитию выраженной трофологической недостаточности и кишечной непроходимости. Решающим фактором в установлении причины сформировавшегося синдрома мальабсорбции была лапаротомия, которую провели при развитии симптомов острой кишечной непроходимости. По нашему мнению, показанием к диагностической лапароскопии у детей с абдоминальным туберкулезом следует считать нарушение энтерального питания, синдром мальабсорбции, не поддающиеся коррекции на терапевтическом этапе лечения.

Литература / References

1. Перельман М.И., Богдельникова И.В. Фтизиатрия: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. Phthisiology: textbook. 4th ed. M.: GEOTAR-Media, 2013 (in Russ.).]
2. Похитонов М.П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей. М.; 1952. [Pokhitonova M.P. Clinic, treatment and prevention of tuberculosis in children. M.; 1952 (in Russ.).]
3. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Туберкулез легких и заболевания желудочно-кишечного тракта. Лекарственный вестник. 2015;9(2(58)):33–37. [Baranova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A., Popkova N.L. Pulmonary tuberculosis and diseases of the gastrointestinal tract. *Lekarstvennyj vestnik*. 2015;9(2(58)):33–37 (in Russ.).]
4. Зайцева Е.В., Соколова М.Г. Внелегочный туберкулез, клинические формы и принципы ведения. Противотуберкулезный диспансер. Эффективная междисциплинарная концепция. М.; 2023. [Zaitseva E.V., Sokolova M.G. Extrapulmonary tuberculosis, clinical forms and principles of management. *Tuberculosis dispensary. An effective interdisciplinary concept*. M.; 2023 (in Russ.).]
5. Зырянова Т.В., Поддубная Л.В., Федорова М.В., Липский К.А. Туберкулез органов брюшной полости у больных туберкулезом легких. Медицина и образование в Сибири. 2009;2. (Электронный ресурс.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-organov-bryushnoy-polosti-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih> (дата обращения: 09.04.2023). [Zyryanova T.V., Poddubnaya L.V., Fedorova M.V., Lipsky K.A. Tuberculosis of abdominal organs in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicine and education in Siberia*. 2009;2. (Electronic resource.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-organov-bryushnoy-polosti-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih> (access date: 04.09.2023) (in Russ.).]
6. Пилипчук Н.С. Туберкулез кишок, брюшины, брыжеечных лимфатических узлов. Киев; 1987. [Pilipchuk N.S. Tuberculosis of the intestines, peritoneum, mesenteric lymph nodes. Kiev; 1987 (in Russ.).]
7. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. Ленинград; 1987. [Yanchenko E.N., Greimer M.S. Tuberculosis in children and adolescents. Leningrad; 1987 (in Russ.).]
8. Поддубная Л.В., Зырянова Т.В., Петренко Т.И. и др. Туберкулез органов брюшной полости у больных туберкулезом легких. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5):38–43. [Poddubnaya L.V., Zyryanova T.V., Petrenko T.I. et al. Abdominal tuberculosis in pulmonary tuberculosis patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):38–43 (in Russ.).]
9. Соловьев А.Е., Васин И.В., Ефимов Е.А. Абдоминальный туберкулез у детей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022;12:78–84. [Soloviev A.E., Vasin I.V., Efimov E.A. Abdominal tuberculosis in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(12):78–84 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202212178.
10. Sartoris G., Seddon J.A., Rabie H. et al. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(2):218–227. DOI: 10.1093/jpids/piz093.
11. Alam R., Karim A.B., Rukunuzzaman M. Abdominal Tuberculosis in Children: Is It Really Uncommon? *Mymensingh Med J*. 2020;29(3):738–746. PMID: 32844820.
12. Uzunkoy A., Harma M., Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2004;10(24):3647–9. DOI: 10.3748/wjg.v10.i24.3647.
13. Мордык А.В., Яковлева А.А., Николаева И.Н., Леонтьев В.В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;3:20–21. [Mordyk A.V., Yakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leontiev V.V. Relevance of the problem of extrapulmonary tuberculosis in modern epidemiological conditions. *Pacific Medical Journal*. 2014;1:19–21 (in Russ.).]
14. Lukosiute-Urboniene A., Dekeryte I., Donielaite-Anise K. et al. Challenging diagnosis of abdominal tuberculosis in children: case report. *Int J Infect Dis*. 2022;116:130–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.342.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Поддубная Людмила Владимировна — д.м.н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-фтизиатр филиала ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детская туберкулезная больница; 630534, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, д.п. Мочище, ул. Краснобаева, д. 6.

Дубакова Галина Федоровна — врач-фтизиатр, заведующая детским отделением филиала ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детская туберкулезная больница; 630534, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, д.п. Мочище, ул. Краснобаева, д. 6.

Гелескул Татьяна Сергеевна — врач-фтизиатр, заведующая филиалом ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детская туберкулезная больница; 630534, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, д.п. Мочище, ул. Краснобаева, д. 6.

Шилова Елена Петровна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-фтизиатр филиала ГБУЗ НСО «ГОНКТБ» — Детская туберкулезная больница; 630534, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский р-н, д.п. Мочище, ул. Краснобаева, д. 6.

Колпакова Татьяна Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-9668-806X.

Осипенко Мария Федоровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

Никонов Сергей Данилович — д.м.н., заведующий отделением гравитационной хирургии крови ГБУЗ НСО «ГОНКТБ»; 630082, Россия, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

Дробышева Вера Петровна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-7895-2536.

Контактная информация: Поддубная Людмила Владимировна, e-mail: podd@ngs.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.03.2023.

Поступила после рецензирования 24.04.2023.

Принята в печать 22.05.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila V. Poddubnaya — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; phthiologist of the Children's Tuberculosis Hospital, the branch of Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 6, Krasnobayev str., Novosibirsk region, dacha village Mochische, 630534, Russian Federation.

Galina F. Dubakova — phthiologist, Head of the Children's Department of the Children's Tuberculosis Hospital, the branch of Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 6, Krasnobayev str., Novosibirsk region, dacha village Mochische, 630534, Russian Federation.

Tatiana S. Geleskul — phthiologist, Head of the Children's Tuberculosis Hospital, the branch of Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 6, Krasnobayev str., Novosibirsk region, dacha village Mochische, 630534, Russian Federation.

Elena P. Shilova — Assistant Professor of the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52,

Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; phthiologist of the Children's Tuberculosis Hospital, the branch of Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 6, Krasnobayev str., Novosibirsk region, dacha village Mochische, 630534, Russian Federation.

Tatiana A. Kolpakova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9668-806X.

Maria F. Osipenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5156-2842.

Sergey D. Nikonov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Gravitational Blood Surgery, Novosibirsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 14, Vavilov str., Novosibirsk, 630082, Russian Federation.

Vera P. Drobysheva — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7895-2536.

Contact information: Lyudmila V. Poddubnaya, e-mail: podd@ngs.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 30.03.2023.

Revised 24.04.2023.

Accepted 22.05.2023.

XXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ПРОГРАММА
КОНГРЕССА ПОДАНА
НА АККРЕДИТАЦИЮ
В КОМИССИЮ ПО НМО



21-22 сентября 2023 г.

РЕГИСТРАЦИЯ

Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

III КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30–31 октября 2023 года



Уважаемые коллеги!

30-31 октября 2023 года впервые в очном формате состоится **III ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»**, которая пройдет под эгидой **НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ПОКРОВСКОГО**

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова»
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо **до 1 сентября 2023 года** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.vip.congress-infection.ru

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конференции

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ

С **1 сентября 2023 года** также будет открыта электронная регистрация на сайте www.vip.congress-infection.ru для дистанционного участия в работе конференции

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте www.vip.congress-infection.ru. Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.vip.congress-infection.ru не позднее **10 сентября 2023 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются

Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.vip.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: infection@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: congress-infection@pcr.ru; телефон: +7 (925) 518-47-91



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

Технический организатор



www.med-congress.ru

Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

ФЛОРИОЗА — МИКРОФЛОРЕ ПОЛЬЗА



3 компонента в одном саше³



Пробиотики

3 миллиарда пробиотических бактерий



Пребиотик

Инулин 800 мг



Витамины группы В

Позволяет восполнять дефицит витаминов, развивающийся вследствие кишечного дисбиоза⁴

ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ

Симбиоз и синергия¹:

После приема антибиотиков исходный состав микробиоты кишечника в основном составе восстанавливается в течение 1,5 месяцев, но некоторые распространенные виды пробиотических бактерий не обнаруживаются и через 6 месяцев².

Для восстановления нормальной микрофлоры используются пробиотики.

Включение пребиотика положительно влияет на состав и активность лактобактерий и бифидобактерий. Кроме того, в процессе метаболизма из инулина образуются КЦЖК*, которые способствуют улучшению защитной функции кишечника.

СГР: № RU.77.99.11.003.E.001326.04.19 от 09.04.2019 г. *КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты. 1. Лузина Е.В., Ларева Н.В., Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике, Терапевтический Архив, 2, 2013 с 85-88. 2. Palleja, A., Mikkelsen, K.H., Forslund, S.K. et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. Nat Microbiol 3, 1255–1265 (2018). 3. Листок вкладыш БАД Витастронг Флориоза RU.77.99.11.003.E.001326.04.19. 4. Ших Е.В., Соловьева С.А., Перков А.В. Синергизм компонентов как основной подход к формированию пробиотического комплекса. Медицинский совет. 2020;(5):120–127. совет.2020;(5):120–127.

За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA), Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, E-mail: drugsafety.russia@sunpharma.com.

Реклама

Flor-CON-1-3/23

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



УЗНАТЬ БОЛЬШЕ
FLORIOZA.RU



ЭНТЕРУМИН®

АЛЮМИНИЯ ОКСИД + УГЛЕРОД

ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

СОВРЕМЕННЫЙ ЭНТЕРОСОРБЕНТ

- СОХРАНЯЕТ В ОРГАНИЗМЕ ПОЛЕЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА*
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ СПОСОБНОСТЬЮ СВЯЗЫВАТЬ ТОКСИНЫ
- МЯГКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЗА СЧЕТ МЕЗО-, МАКРОПОРИСТОЙ СТРУКТУРЫ И ОСОБОЙ ПРИРОДЫ ПОВЕРХНОСТИ УГЛЕРОДА**



RENEWAL



enterumin.ru

* Согласно инструкции по применению лекарственного препарата «Энтерумин»
РУ ЛСР-004123/09 от 26.05.2009.

** Характеристики действующего вещества.

На правах рекламы