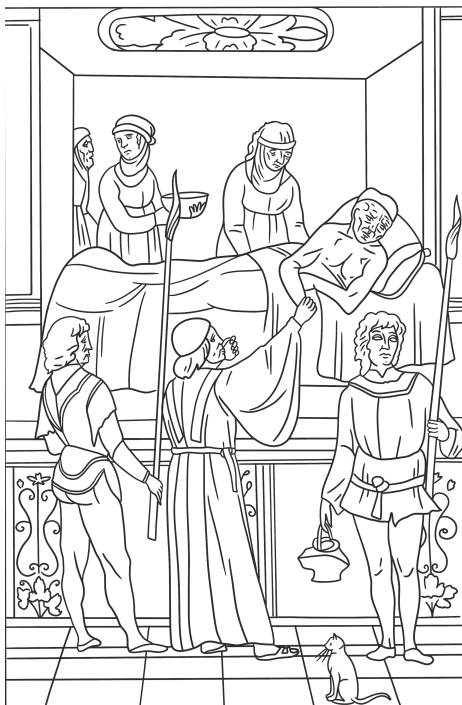


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
2.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных из-
даниях: РИНЦ, Web of Science (Current Contents
Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation
Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ,
WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals
Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Россий-
ской Федерации, в которых рекомендована
публикация основных результатов диссертаци-
онных исследований на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
j.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4

По вопросам публикаций:
therarchive@hpmpr.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. На-
правляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правила-
ми для авторов и договором публичной оферты
можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Пол-
ное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать 25.02.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

2.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)
is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science (VAK) the Journal “Therapeutic Archive” included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher’s address: P.O. box 106, Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Advertising and Marketing Department:
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)
j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial office address:
31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:
therarchive@hmpm.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”
43069 for individual subscribers
Signed to print 25.02.2021
Format 60×90 1/8. The total circulation is 10 000 copies.
Free price

Printing House: Radugaprint
28A-1/III/88 Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

2.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Questions of gastroenterology

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), V.P. ZAITSEV (Moscow),
R.S. KARPOV (Tomsk), V.N. KOVALENKO (Kiev),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),
E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),
V.V. CHERNIN (Tver), E.I. SHMELEV (Moscow)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

**А.И. Парфенов, О.В. Ахмадуллина,
Н.И. Белостоцкий, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков,
С.В. Быкова, С.Р. Дбар**

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии

129

**A.I. Parfenov, O.V. Akhmadullina, N.I. Belostotsky,
E.A. Sabelnikova, A.A. Novikov, S.V. Bykova, S.R. Dbar**
Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy

КОНСЕНСУС

CONSENSUS

**И.Е. Хатьков, Р.Г. Аванесян, Г.Г. Ахаладзе,
А.Г. Бебурешвили, А.Ю. Буланов, М.И. Быков,
Е.В. Винницкая, Э.Г. Вирике, С.А. Габриэль,
Д.А. Гранов, В.В. Дарвин, Б.И. Долгушин,
Т.Г. Дюзьева, М.Г. Ефанов, В.Л. Коробка,
М.П. Королев, В.В. Кулабухов, Н.А. Майстренко,
О.В. Мелехина, И.Ю. Недолужко, О.И. Охотников,
В.Ю. Погребняков, А.А. Поликарпов, М.И. Прудков,
В.А. Ратников, Е.Н. Солодинина, Ю.А. Степанова,
В.В. Субботин, Е.Д. Федоров, А.В. Шабунин,
С.Г. Шаповальянц, А.М. Шулутко, К.В. Шишин,
В.В. Цвиркун, А.В. Чжао, Ю.В. Кулзенева**
Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса

138

**I.E. Khatkov, R.G. Avanesyan, G.G. Akhaladze,
A.G. Beburishvili, A.Yu. Bulanov, M.I. Bykov,
E.V. Vinnitskaia, E.G. Virshke, S.A. Gabriel,
D.A. Granov, V.V. Darwin, B.I. Dolgushin,
T.G. Dyuzheva, M.G. Efanov, V.L. Korobka,
M.P. Korolev, V.V. Kulabukhov, N.A. Maystrenko,
O.V. Melekhina, I.Yu. Nedoluzhko, O.I. Okhotnikov,
V.Yu. Pogrebnyakov, A.A. Polikarpov, M.I. Prudkov,
V.A. Ratnikov, E.N. Solodinina, Yu.A. Stepanova,
V.V. Subbotin, E.D. Fedorov, A.V. Shabunin,
S.G. Shapovalyants, A.M. Shulutko, K.V. Shishin,
V.N. Tsvirkun, A.V. Chzhao, Yu.V. Kulezneva**
Diagnostic and conservative treatment nuances in patients with obstructive jaundice: in the wake of Russian consensus

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

**С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Р.Б. Гудкова,
К.К. Носкова, Л.М. Крумс, А.И. Парфенов**
Скрининг целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля

145

**S.V. Bykova, E.A. Sabelnikova, R.B. Gudkova,
K.K. Noskova, L.M. Krums, A.I. Parfenov**
Screening for celiac disease among patients of the gastroenterological profile

**О.В. Князев, М.Ю. Звяглова, А.В. Каграманова,
И.А. Ли, Е.А. Сабельникова, А.А. Лищинская,
Д.С. Кулаков, А.И. Парфенов**
Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры

150

**O.V. Knyazev, M.Yu. Zvyaglova, A.V. Kagramanova,
I.A. Li, E.A. Sabelnikova, A.A. Lishchinskaya,
D.S. Kulakov, A.I. Parfenov**
Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars

Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев
Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований

158

D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavyy, I.V. Maev
Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials

В.А. Ковалева, Н.С. Жевнерова, Т.В. Антонова
Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С

164

V.A. Kovaleva, N.S. Zhevnerova, T.V. Antonova
Disorders of carbohydrate-lipid metabolism and galectin-3 level as factors of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич
Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени

169

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich
The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease

**Л.Х. Индейкина, Е.А. Сабельникова, Г.Г. Варванина,
С.Ю. Сильвестрова, А.В. Смирнова, Л.М. Крумс,
А.А. Вязникова, А.И. Парфенов**
Значение фактора роста фибробластов 19 в патогенезе холерной диареи у пациентов, перенесших холецистэктомию

174

**L.Kh. Indeykina, E.A. Sabelnikova, G.G. Varvanina,
S.U. Silvestrova, A.V. Smirnova, L.M. Krums,
A.A. Viaznikova, A.I. Parfenov**
The role of fibroblast growth factor 19 in pathogenesis of bile acid diarrhea of the patients who underwent cholecystectomy

**И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева, М.Ю. Серкова,
Т.Э. Скворцова, П.В. Селиверстов, М.А. Шевяков,
С.И. Ситкин**

Билиарный сладж: патогенез, этиология
и лекарственная терапия

179

**I.G. Bakulin, E.B. Avalueva, M.U. Serkova,
T.E. Skvortsova, P.V. Seliverstov, M.A. Shevyakov,
S.I. Sitkin**

Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy

Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев

Оценка индивидуального риска пищевых
взаимодействий на фоне приема варфарина

187

Yu.P. Skirdenko, N.A. Nikolaev

Assessment of individual risk of food interactions while
taking warfarin

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL NOTES

**М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, М.В. Калашников,
Т.П. Розина, Т.П. Некрасова, В.И. Шоломова,
Д.В. Коновалов, А.Ш. Янакаева, С.В. Моисеев**
Сочетание саркоидоза и первичного билиарного
холангита у пациентки с синдромом холестаза

193

**M.Yu. Brovko, L.A. Akulkina, M.V. Kalashnikov,
T.P. Rozina, T.P. Nekrasova, V.I. Sholomova,
D.V. Konovalov, A.Sh. Yanakayeva, S.V. Moiseev**
Sarcoidosis and primary biliary cholangitis in a patient
with cholestasis

О.А. Саблин, В.В. Черноусова, А.Д. Комлев
Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении
язвенного колита

199

O.A. Sablin, V.V. Chernousova, A.D. Komlev
Lung disease/pneumonitis in a patient with ulcerative
colitis due to mesalazine

ОБЗОРЫ

REVIEWS

**Я.В. Киселева, Ю.О. Жариков, Р.В. Масленников,
Ч.С. Павлов, В.Н. Николенко**
Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом
фиброза печени алкогольной этиологии

204

**Ya.V. Kiseleva, Yu.O. Zharikov, R.V. Maslennikov,
Ch.S. Pavlov, V.N. Nikolenko**
Molecular factors associated with regression of liver
fibrosis of alcoholic etiology

**Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова,
А.В. Вовк, А.В. Кошечев**
Патогенетические аспекты развития желчнокаменной
болезни у больных с метаболическим синдромом

209

**Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova,
A.V. Vovk, A.V. Koshcheev**
Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis
in patients with metabolic syndrome

**А.А. Якупова, С.Р. Абдулхаков, А.Г. Сафин,
И.М. Алиева, Ю.В. Ослопова, Р.А. Абдулхаков**
Трансплантация фекальной микробиоты: критерии
выбора донора, подготовки и хранения биоматериала

215

**A.A. Iakupova, S.R. Abdulkhakov, A.G. Safin,
I.M. Alieva, Ju.V. Oslopova, R.A. Abdulkhakov**
Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria,
storage and preparation of biomaterials (review of current
recommendations)

**М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, С.И. Мозговой,
Н.А. Николаев, А.В. Нелидова**
Особенности нарушения кишечной микробиоты
в развитии метаболических нарушений
при неалкогольной жировой болезни печени

222

**M.A. Livzan, T.S. Krolevets, S.I. Mozgovoy,
N.A. Nikolaev, A.V. Nelidova**
Features of intestinal microbiota disorders
in the development of metabolic disorders in non-
alcoholic fatty liver disease

**Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Г.В. Лукина,
А.И. Парфенов**
Клиническое значение антител при воспалительных
заболеваниях кишечника

228

**E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, G.V. Lukina,
A.I. Parfenov**
Clinical value of antibodies in inflammatory bowel
diseases

С.Д. Подымова
Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению
печеночной энцефалопатии

236

S.D. Podymova
New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment
of hepatic encephalopathy

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

А.И. Парфенов
Исторические вехи познания целиакии: к 80-летию
открытия В.-К. Дике аглютеновой диеты

243

A.I. Parfenov
Historical milestones in the knowledge of celiac disease:
on the 80th anniversary of the discovery of W.-K. Dike
of the agluten diet

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии

А.И. Парфенов, О.В. Ахмадуллина, Н.И. Белостоцкий, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков, С.В. Быкова, С.Р. Дбар

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье описана энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) как новая нозологическая форма. Основным клиническим проявлением ЭНМП являются плохая переносимость пищевых продуктов, в особенности углеводов, и снижение активности мембранных ферментов, в частности карбогидраз, в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Причиной болезни могут быть острые кишечные инфекции, вирусы, лекарственные препараты и другие агенты, повреждающие СОТК. Изложены патофизиология, классификация, клиническая картина и диагностика ЭНМП. Основу терапии составляет ребамипид, обладающий свойством уменьшать симптомы непереносимости углеводов и повышать активность дисахаридаз СОТК.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, пептидазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 129–137. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200602

Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy

A.I. Parfenov, O.V. Akhmadullina, N.I. Belostotsky, E.A. Sabelnikova, A.A. Novikov, S.V. Bykova, S.R. Dbar

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

The article describes enteropathy with impaired membrane digestion (EIMD) as a new nosological form. The main clinical manifestation of EIMD is the poor tolerance of food products, in particular carbohydrates and a decrease in the activity of membrane enzymes, in particular, carbohydrases, in the mucous membrane of the small intestine. The cause of the disease can be acute intestinal infections, viruses, drugs and other agents that damage the small intestine. The pathophysiology, clinical picture and diagnosis of EIMD are described. The basis of therapy is rebamipide, which has the ability to reduce the symptoms of carbohydrate intolerance and increase the activity of disaccharidases.

Keywords: membrane digestion, enteropathy with impaired membrane digestion, disaccharidase, peptidase, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipid

For citation: Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Belostotsky N.I., et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 129–137. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200602

ААД – антибиотикоассоциированная диарея
МГАМ – мальтаза-глюкоамилаза
МП – мембранное пищеварение
ОКИ – острые кишечные инфекции
СИ – сахараза-изомальтаза
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – тонкая кишка
ФЗК – функциональные заболевания кишечника
ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения
Ig – иммуноглобулин

Введение

Успехи в диагностике и лечении болезней тонкой кишки (ТК) в значительной мере обязаны достижениям мембранологии – фундаментальной науки об ультраструктуре и функции мембран. Еще 50 лет назад они послужили предпосылкой для открытия А.М. Уголевым неизвестного ранее явления – мембранного пищеварения (МП), осуществляемого ферментами, находящимися на щеточной кайме апикальных мембран энтероцитов [1]. На рис. 1 показана щеточная кайма энтероцита с микроворсинками и гликока-

ликсом. На одной клетке находится приблизительно 36 тыс. (± 450) микроворсинок [2]. Микроворсинки увеличивают площадь поверхности ТК до 200 м² [3]. Ферменты панкреатического происхождения адсорбируются гликокаликсом из полости ТК и реализуют промежуточные стадии гидролиза пищевых биополимеров. Собственно кишечные ферменты встроены в структуры плазматической мембраны щеточной каймы и являются экзогидролазами (пептидазы, дисахаридазы, липазы), образующими мономеры (аминокислоты, глюкоза, фруктоза, жирные кислоты), пригодные для всасывания.

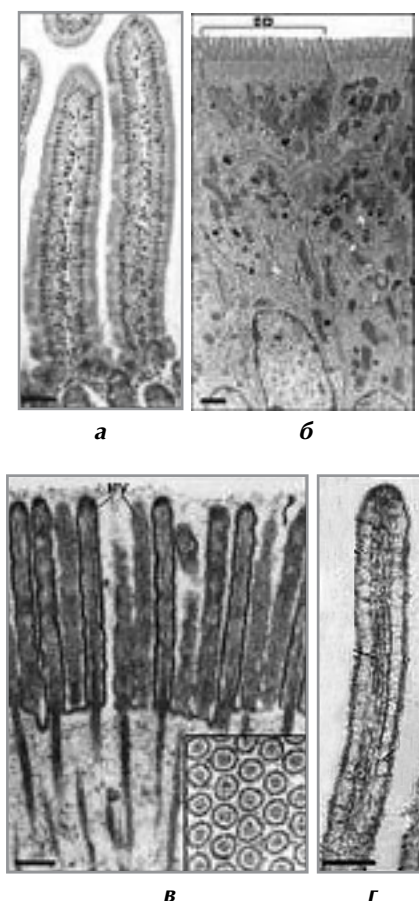


Рис. 1. Щеточная кайма мембраны энтероцита [2]: а – ворсинки ТК (50 мкм); б – энтероцит с щеточной каймой (1 мкм); в – щеточная кайма с микроворсинками; г – микроворсинка (0,2 мкм).

МП происходит в зоне, недоступной бактериям. Сравнение размеров микроорганизмов с порами между микроворсинками и сетью гликокаликса показывает, что щеточная кайма может быть уподоблена бактериальному фильтру, который обеспечивает стерильность заключительных стадий гидролиза и сосуществование организма хозяина с симбионтной микрофлорой [4].

Сведения об авторах:

Ахмадулина Ольга Валентиновна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Белостоцкий Николай Игоревич – д.м.н., ст. науч. сотр. лаб. доклинических методов исследования. ORCID: 0000-0003-4400-1227

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Новиков Александр Александрович – д.б.н., вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-6516-7782

Симбионтная микрофлора располагается преимущественно в примембранном слое слизи на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов и получила название мукозной микрофлоры. Большая ее часть организована в форме биопленок, прикрепленных к эпителию с помощью адгезивных связей, способствующих выживанию микробов в биотопе организма хозяина. Мукозная симбионтная микрофлора обеспечивает энергией процесс созревания эпителиоцитов, повышает колонизационную резистентность кишечной стенки, т.е. предупреждает обсеменение кишечника транзитной микробиотой. Биопленка продуцирует лизоцим, обеспечивает конкуренцию за рецепторы и пищевые субстраты, стимулирует скорость регенерации энтероцитов и участвует в обеспечении барьера между внутренней (гуморальной) и внешней (энтеральной) средой организма [5].

Большое значение имеет взаимосвязь кишечной микрофлоры с иммунной системой организма. Она обеспечивает контроль за возникновением и развитием заболеваний, имеющих отношение к кишечной иммунной системе, неспецифическому и специфическому иммунитету, пролиферации, дифференцировке и секреции иммунных клеток кишечника. Уже появляются стратегии лечения, основанные на использовании пробиотиков и трансплантации микробиоты с целью коррекции иммунного гомеостаза. Можно предположить, что в будущем микробиом станет мощным терапевтическим инструментом, позволяющим проводить индивидуальное лечение с участием персонализированных микроорганизмов. Все изложенное указывает на исключительную роль ТК в жизнедеятельности организма, тем не менее главную роль она играет в пищеварении.

Физиология МП

Углеводы. Комплексные углеводы (крахмал, гликоген) и дисахариды (мальтоза, сахароза, лактоза, трегалоза) являются основным источником глюкозы – энергетического источника жизнедеятельности клеток. Крахмал (амилоза + амилопектин) и гликоген (разветвленный полисахарид) расщепляются α -амилазой слюны и поджелудочной железы до олигосахаридов, мальтозы, мальтотриозы и лимитированных декстринов. Слюнная амилаза кодируется геном *AMY1*, обнаруженным в хромосоме 1, и представляет собой эндофермент, который осуществляет гидролиз $\alpha(1-4)$ -связей как амилозы, так и амилопектина [6]. Амилоза – это линейный полисахарид, состоящий примерно из 500–20000 α -D-глюкозных мономеров, соединенных $\alpha(1-4)$ -гликозидными связями (рис. 2, а). Амилопектин состоит из крупных разветвленных амилоподобных цепочек, содержащих до 2 млн молекул глюкозы, связанных в линейных участках через $\alpha(1-4)$ -связи, а в местах разветвлений – через $\alpha(1-6)$ -связи (рис. 2, б) [7].

Дальнейший этап переваривания углеводов происходит специфическими мембранными ферментами щеточной каймы кишечного эпителия. Семейство мембранных карбогидраз включает сахаразу-изомальтазу (СИ), мальтазу-глюкоамилазу (МГАМ), трегалазу, лактазу. МГАМ и СИ

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

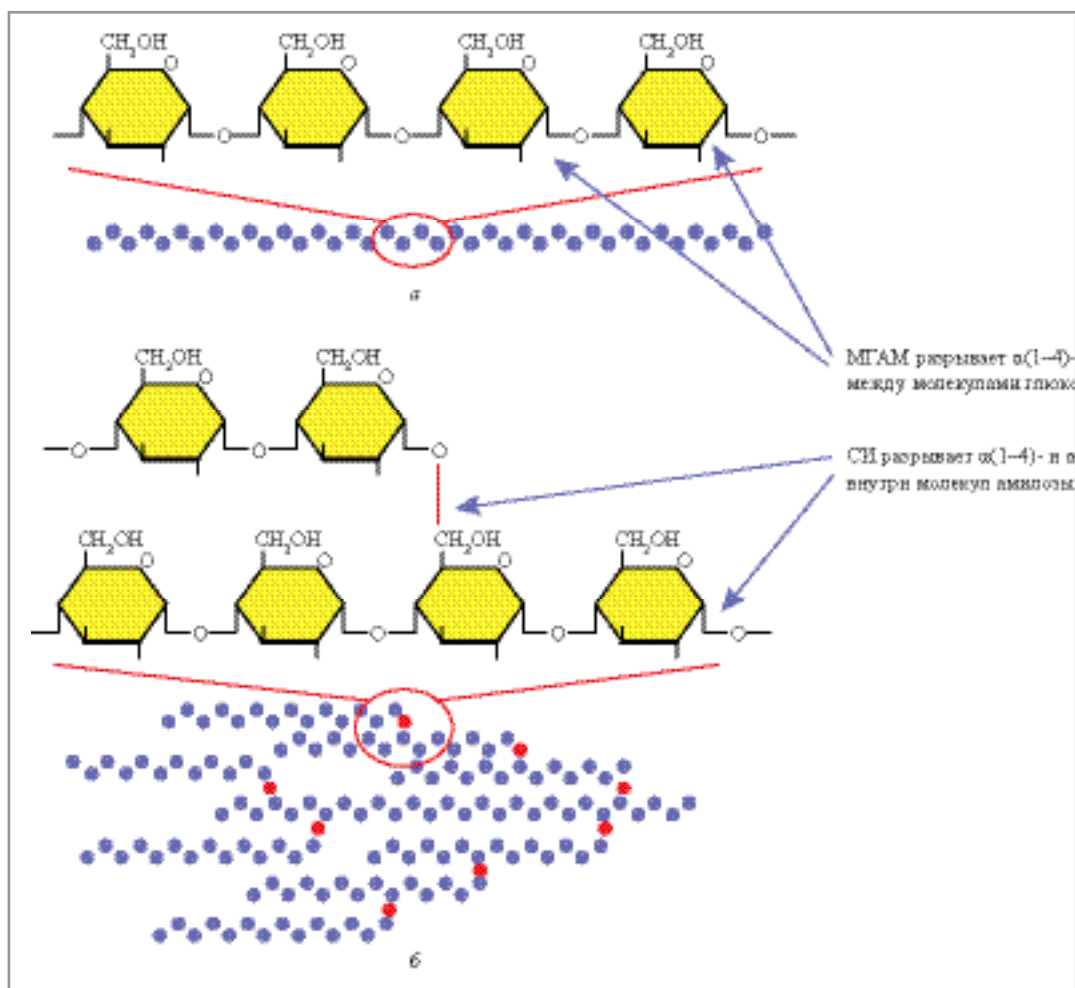


Рис. 2. Структура амилозы и амилопектина [7].

гидролизуют $\alpha(1-2)$ - и $\alpha(1-4)$ -гликозидные связи. Комплекс СИ обладает перекрестной способностью помогать МГАМ разрушать $\alpha(1-4)$ -связи [8]. Образуются короткоцепочечные продукты гидролиза мальтоза и мальтотриоза. СИ обеспечивает практически 100% сахаразной активности и 60–80% мальтазной активности ТК человека [9].

Лактаза-флорозин гидролаза, обладающая активностью β -галактозидазы, является единственным ферментом, который гидролизует лактозу в просвете кишечника.

Дисахаридазы располагаются вдоль ТК на апикальной мембране эпителиальных клеток, прикрепляясь к ней «якорями» – N- и O-гликозилированными белками [10]. Уровни экспрессии дисахаридаз в норме колеблются в широких пределах у разных людей. Установлено, что СИ, МГАМ и лактаза-флорозин гидролаза имеют оптимальную активность при pH 6 и сохраняют более 50% своей активности при pH < 7, что согласуется с интралюминальным pH в ТК. Извлечение ферментов из мембраны влияет на их функциональную способность, тем не менее показатели среднего содержания дисахаридаз можно использовать для обоснования дисахаридазной недостаточности [11].

Отсутствие у людей β -амилазы препятствует усвоению клетчатки, в частности целлюлозы – углевода клеточной стенки растений, содержащего $\beta(1-4)$ -гликозидные связи между молекулами глюкозы. Целлюлоза считается одним из самых распространенных органических материалов на

земле. Действие изоформы s-амилазы ингибируется кислой (pH 1,5–3,5) средой желудка. Оптимальный уровень pH для s-амилазы составляет 6,7–7,0, поэтому дальнейшее усвоение углеводов не происходит. Однако изоформа амилазы поджелудочной железы, кодируемой геном *AMY2*, способна продолжать этот процесс, когда поджелудочная железа высвобождает достаточное количество бикарбоната, чтобы нейтрализовать кислое содержимое просвета ТК [12].

Белки. В полости ТК белки перевариваются с помощью трипсина, химотрипсина А, В и С, эластазы, карбоксипептидаз А и В. Трипсин, химотрипсин и эластаза относятся к эндопептидазам, карбоксипептидазы А и В – к экзопептидазам. Панкреатические протеазы действуют как в полости кишки, так и на ее поверхности в зоне гликокаликса. Они расщепляют белки до олигопептидов, состоящих из 2–3 аминокислотных остатков [12].

Заключительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственными кишечными ферментами – аминопептидазами М, А и другими пептидазами, находящимися на мембране щеточной каймы. Отсутствие в щеточной кайме пептидаз, субстратная специфичность которых не дублируется другими пептидазами, приводит к нарушению МП. Пептидазы играют важную роль в обеспечении барьерной функции ТК по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Жиры. Большая часть пищевых жиров состоит из триглицеридов с длинными цепями жирных кислот (нейтральные жиры), фосфолипидов (лецитина) и эфиров холестерина. Нерастворимые в воде жиры, прежде чем всосаться во внутреннюю среду организма, т.е. в кровь, подвергаются в ТК эмульгированию посредством желчи и становятся легкодоступными воздействию фермента. В результате липолитического гидролиза длинноцепочечные триглицериды расщепляются на свободные жирные кислоты, моноглицериды и свободный глицерин. Среднецепочечные триглицериды расщепляются панкреатической липазой до свободных жирных кислот. Значительная часть моноглицеридов подвергается дальнейшему гидролизу на мембране щеточной каемки под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Патофизиология МП

Мембрана щеточной каймы слизистой оболочки ТК (СОТК) и ферментно-транспортные комплексы, обеспечивающие МП и всасывание, легко уязвимы перед многочисленными факторами внешней и внутренней среды. Им противостоят исключительно быстрая пролиферация и дифференциация эпителиоцитов, обеспечивающая смену эпителиального покрова СОТК каждые 3–6 дней, и протяженность ТК, превышающая рост взрослого человека в 2–2,5 раза. СОТК является мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и других факторов внешней среды. Особенно легко повреждаются мембранные ферменты, осуществляющие окончательный гидролиз углеводов. Причина кроется в расположении карбогидраз в дистальной части ворсинок тощей кишки, наиболее доступных для токсических и цитолитических факторов [1]. Именно поэтому нарушения МП наиболее известны по клиническим проявлениям дисахаридазной недостаточности. Клинические проявления дефицита мембранных пептидаз и липаз практически остаются неизученными. Поэтому более точно отражает сущность болезни не «дисахаридазная недостаточность», а «энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (ЭНМП). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K90.4 [13].

Классификация ЭНМП

ЭНМП может быть первичной (врожденной) и вторичной (приобретенной). Причиной врожденной недостаточности являются генетические нарушения [14, 15]. Они проявляются избирательной непереносимостью пищевых продуктов вследствие селективного выпадения активности мембранных ферментов и, как правило, сопряжены с нарушениями транспорта образующихся мономеров (глюкозы, фруктозы, аминокислот и др.). Причиной вторичных нарушений служат повреждения СОТК антигенами пищевого и микробного происхождения, лекарствами и другими факторами внешней среды (табл. 1).

Лекарства. Длительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами у 50–70% пациентов осложняется повреждением СОТК [16]. Патогенетическими механизмами служат местные и системные токсические эффекты, вызываемые ингибированием циклооксигеназы-1 и другими факторами, повышающими проницаемость СОТК [17].

Таблица 1. Причины нарушений МП

Причины	Источники
Генетические дефекты	[14, 15]
Лекарства:	
нестероидные противовоспалительные препараты	[16, 17]
кодеин	[18]
ранитидин	[19]
антибиотики	[20–23]
Аутоиммунные заболевания:	
целиакия	[24–26]
язвенный колит	[27]
болезнь Крона	[28]
Вирусы иммунодефицита человека	[29–31]
Кишечные инфекции	[32, 33]
Ишемия кишки	[34]
Хронические стрессы	[35]
Дефицит железа	[35]
Дефицит витамина А	[35]

Существует большое количество сообщений о фармакологических средствах, применяемых для лечения ожирения и диабета, основанных на подавлении активности дисахаридаз в СОТК [36]. Некоторые из них, например N-бутилдеоксипиридин (миглулат), используются для лечения болезней Гоше и Ниманна–Пика и вызывают диарею у большинства пациентов, так как подавляют активность мембранных ферментов [37]. Кодеин и ранитидин обладают ингибирующим влиянием на активность сахаразы в СОТК [18, 19].

Антибиотики. У 15–30% пациентов, получающих антибиотики, лечение осложняется антибиотикоассоциированной диареей (ААД). Она возникает в результате появления в кишке *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp. и *Candida albicans*, а также грибов и вирусов [20, 21]. Особенно часто ААД появляется при использовании антибиотиков, механизм действия которых связан с подавлением синтеза РНК-полимеразы, нуклеиновых кислот, транспептидаз и других ферментов и белков цитоплазматических мембран микробов [22]. Частота ААД у пациентов, получающих лечение подобными антибиотиками, достоверно выше по сравнению с другими (35,36% против 21,43%); $p=0,013$ [23]. Механизмы развития ААД у больных, получающих антибиотики – ингибиторы ферментов, остаются неясными, и нельзя исключить возможность «перекрестного» влияния их на ферментные системы эпителиоцитов ТК.

Аутоиммунные заболевания. ТК постоянно подвергается воздействию антигенов пищевого и микробного происхождения и очень восприимчива к аутоиммунным нарушениям. Защитную функцию осуществляет лимфоидная ткань кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue) самый большой отдел иммунной системы организма [38]. Особенно значительные изменения GALT-системы наблюдаются у больных с иммуновоспалительными заболеваниями – целиакией, язвенным колитом и болезнью

Крона, оказывающими влияние на СОТК и мембранные ферменты. При целиакии уровни экспрессии кишечных дисахаридаз значительно снижаются вследствие атрофии ворсинок [24], что служит дополнительным тестом для диагностики целиакии у детей [25]. Мы используем феномен прироста активности мембранных ферментов в биоптатах СОТК для оценки эффективности лечения больных целиакией [26].

Дефицит дисахаридаз в СОТК наблюдается у пациентов с язвенным колитом [27] и болезнью Крона [28], а экспериментально индуцированное воспаление толстой кишки у животных вызывает депрессию активности дисахаридаз в подвздошной и тощей кишке [39].

Вирусы иммунодефицита человека. Симптомы непереносимости углеводов и других нутриентов часто появляются у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [29]. У пациентов со СПИД некоторые авторы наблюдали выраженный дефицит СИ и лактазы [30], причину которого связывали с инфекцией оппортунистическими энтеропатогенами [31].

Другие факторы, влияющие на активность дисахаридаз. N. Jourdan и соавт. установили, что ротавирусные инфекции и острые кишечные инфекции (ОКИ), вызываемые *Yersinia enterocolitica*, повреждают ультраструктуру микроворсинок энтероцитов и снижают экспрессию дисахаридаз [32]. Ингибирующим влиянием на активность дисахаридаз обладают токсины шигелл, которые, кроме того, непосредственно повреждают кишечный эпителий [33]. J. Varga и соавт. установили в экспериментах на животных, что ишемия кишечника вызывает снижение активности дисахаридаз в ТК [34]. G. Boudry и соавт. сообщили, что хронические психологические стрессы, а также дефицит железа и витамина А являются факторами, связанными с потерей активности сахаразы в кишечнике крыс [35].

Таким образом, мембрана щеточной каймы СОТК становится мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и других факторов внешней среды, являющихся причиной формирования ЭНМП.

Распространенность ЭНМП

Мы исследовали распространенность дисахаридазной недостаточности у 74 пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), из которых у 37 согласно Римским критериям 2016 г. диагноз «синдром раздраженного кишечника» (СРК), у 33 – «функциональная диарея», у 4 – «функциональный запор». При исследовании активности карбогидраз СОТК по методу Далквиста в модификации Триндера в дуоденальных биоптатах лактазная недостаточность выявлена у 87,8% пациентов, мальтазная – у 48,6%, сахаразная – у 51,3%, недостаточность глюкоамилазы – у 85,1%. Активность всех исследованных ферментов оказалась сниженной у 23 (31,1%) пациентов с ФЗК, недостаточность 1–3 карбогидраз – у 47 (63,5%) [40]. В результате комплексного лечения, основу которого составило ограничение сахара больным с недостаточностью сахаразы, продуктов, содержащих крахмал, – больным с дефицитом глюкоамилазы и мальтазы и молока – пациентам с гиполактазией, у всех больных отмечена тенденция к нормализации стула, уменьшению болей и вздутий живота. Таким образом, у 94,6% из 74 пациентов с ФЗК диагноз соответствовал ЭНМП.

Клиническая картина ЭНМП

Клинические признаки нарушений МП мы описали еще в 1987 г., применив метод перфузии ТК растворами крахмала у больных с заболеваниями органов пищеварения [41]. Для нарушения этого типа пищеварения характерны неустойчивый стул с преобладанием диареи, метеоризм, дискомфорт и боли в животе, сопряженные с употреблением пищевых продуктов, содержащих олиго- и дисахариды (молоко и молочные продукты, фрукты, кондитерские изделия, включающие рафинированные углеводы, варенья, соки). Менее отчетливо прослеживается связь симптомов с употреблением жиров и белков [42]. Именно эти симптомы свойственны ЭНМП. Их появление объясняется формированием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в просвете ТК. Бактериальное обсеменение индуцируется химусом, насыщенным продуктами промежуточного гидролиза нутриентов, являющимся идеальной питательной средой для микробов. Бактериальная ферментация химуса вызывает повышение осмотического давления и секрецию воды, что является причиной метеоризма, дискомфорта и болей в животе. Больные ЭНМП вынуждены в той или иной мере придерживаться индивидуальных диет, исключающих плохо переносимые продукты. Питание становится физиологически неполноценным, малокалорийным, способствующим похудению. Качественные нарушения трофики появляются при поражениях не только ферментных систем СОТК, но и транспортеров, ответственных за всасывание мономеров, ионов и воды. Появление избыточного бактериального роста в ТК усугубляет клиническую симптоматику. Кишечные антисептики, регуляторы моторики, панкреатические ферменты и пробиотики лишь временно уменьшают интенсивность клинических проявлений. Длительное персистирование метеоризма, неустойчивого преимущественно жидкого стула, дискомфорта и болей в животе, сужение пищевого рациона ухудшают качество жизни пациентов и вынуждают их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, повторять лабораторные и инструментальные исследования. У большинства из них формируются психопатологические нарушения: раздражительность, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, нарушения сна, пониженное настроение, неверие в выздоровление, канцерофобия. Назначение психотропных средств патогенетически оправданно, но, в отличие от пациентов с СРК и воспалительными заболеваниями кишечника, не оказывает ожидаемого улучшения, поскольку не влияет на МП.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании показателей активности мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы в биоптате, полученном из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Биоптаты помещают в изотонический раствор натрия хлорида, гомогенизируют и выполняют три последовательные ферментативные реакции по методике А. Далквиста в модификации Триндера [26]. Первая из них заключается в гидролизе дисахаридов, вторая – в окислении образующейся глюкозы при участии глюкозооксидазы до образования глюконовой кислоты и перекиси водорода. В третьей реакции атомарный кис-

Таблица 2. Активность карбогидраз в слизистой оболочке дистального отдела двенадцатиперстной кишки [43]

Контрольная группа (n=80)	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
M±m	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,6
Диапазон активности (M±2s)	100–1571	558–1323	91–348	17–148

лород, освобождающийся из перекиси водорода под действием пероксидазы, реагирует с фенолом и 4-аминоантипирином с образованием хинонимина с окрашиванием растворов в красный цвет. Об активности дисахаридаз судят по интенсивности окраски, которую измеряют на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин).

В табл. 2 показана активность карбогидраз, исследованная у 80 человек контрольной группы [43].

На рис. 3 показан алгоритм диагностики ЭНМП, следуя которому пациентам выполняют анализ крови на иммуноглобулины (Ig) A, M, G, E общий и специфические пищевые, антитела к глиадину и тканевой транслугтаминазе, эзофагогастродуоденоскопию с гистологическим и биохимическим исследованием дуоденальных биоптатов ферментов, колоноилеоскопию с биопсией слизистой оболочки толстой кишки (при необходимости), КТ-энтерографию с контрастированием, видеокапсульную эндоскопию (по показаниям), дыхательный тест (водородный или водородно-метановый), анализ кала на антитела к ОКИ, копрограмму и фекальный кальпротектин.

тановый), анализ кала на антитела к ОКИ, копрограмму и фекальный кальпротектин.

Дифференциальный диагноз

Для исключения пищевой аллергии применяют панель с пищевыми аллергенами. Дифференциальный диагноз с целиакией и аутоиммунной энтеропатией проводят на основании данных серологических и гистологических исследований крови и СОТК. Болезнь Крона исключают с помощью эндоскопии кишечника, в том числе с использованием видеокапсулы, позволяющей обнаружить ее ранние проявления [44]. Определенные трудности представляет диагностика микроскопического (лимфоцитарного и коллагенозного) колита у больных хронической диареей, так как требуется выполнение топографической биопсии слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки. Следует подчеркнуть, что у пациентов с перечисленными заболеваниями можно обнаружить недостаточность МП, но только нозологический диагноз является правильным путем к успешному лечению. В этом плане исключением являются СРК



Рис. 3. Алгоритм диагностики ЭНМП.

и другие ФЗК. Подтверждение сниженной активности мембранных ферментов у данной категории больных дает возможность установить у них не синдромный, а конкретный нозологический диагноз, открывающий путь к патогенетической терапии.

Лечение

Комплексная терапия ЭНМП включает диету, кишечные антисептики, регуляторы моторики, пробиотики и цитопротекторы.

Диета. В рационе ограничивают олигосахариды, состоящие из 2 и более (до 10) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Диета получила название FODMAP (the low fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet) [45, 46]. Положительное влияние ее объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы СОТК.

Пробиотики. Препараты, содержащие живые штаммы нормальных кишечных бактерий, подавляют патогенную и условно-патогенную микрофлору с помощью молочной кислоты, короткоцепочечных жирных кислот и секреторного IgA. Молочная кислота подавляет адгезию патогенной микрофлоры к кишечному эпителию, короткоцепочечные жирные кислоты способствуют регенерации эпителиоцитов, секреторный IgA подавляет колонизацию чужеродной микрофлоры. Пробиотики обладают способностью повышать активность лактазы в СОТК человека [47], возможно, и других мембранных ферментов.

Эффективность пробиотической терапии удалось существенно повысить путем создания сорбированных форм, обладающих способностью восстанавливать адгезивные связи мукозной микрофлоры и поврежденную биопленку. Пробиофор содержит микроколонию бифидобактерий, собранные на специальном носителе, обеспечивающем их доставку и прикрепление к биопленке кишечника. Каждая микроколлония содержит от 20 до 200 бактерий. Такая конструкция обеспечивает нормальную функцию биопленки. Высокая концентрация сорбированных на частицах активированного угля бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* №1), являющихся антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, приводит к ускоренной нормализации микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, активизации восстановительных процессов в слизистых оболочках и повышению противомикробной резистентности организма. Антитоксическое действие препарата обеспечивается быстрым заселением кишечника микроколониями бифидобактерий, восстановлением нормальной микрофлоры. Бифидобактерии в высокой концентрации активируют мембранные ферменты ТК, синтез витаминов и аминокислот, усиливают защитную функцию кишечника и иммунную защиту организма.

Сорбированные пробиотики (Пробиофор, Бифидумбактерин Форте, Флорин Форте) рекомендуется назначать по 2 пакетика (пакеты) 2 раза в день во время еды, в течение 4 нед.

Регуляторы моторики. Дюспаталин, Дицетел, Метеоспазмил и тримебутин оказывают стимулирующее действие при гипокинезии кишечника и спазмолитическое при гипер- и дискинезии. Препараты целесообразно применять «по требованию» в случае появления болей, а тримебутин – по 200 мг 3 раза в день, курсами продолжительностью от 4 до 12 нед.

Кишечные антисептики подавляют избыточный рост бактерий в ТК, появление которого связано с СИБР, отягчающим ЭНМП. Применяются препараты из группы хинолонов (нитроксилин, 5-НОК), фторхинолонов (Таривид, Цифран и др.), производные нитрофурана (Эрсефурил, Фурадонин, фуразолидон) и антисептики (Интетрикс), рифаксимин (Альфа Нормикс) – антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Обычно кишечные антисептики выбирают эмпирически, длительность лечения – от 7 до 10 дней. Возможна смена препарата при отсутствии желаемого эффекта на динамику диареи, метеоризма и других «кишечных» симптомов, показателей дыхательного теста.

В результате лечения диетой, кишечными антисептиками, регуляторами моторики и пробиотиками у больных уменьшаются клинические симптомы, связанные с употреблением углеводов. Тем не менее выздоровления не наступает, и при попытке расширить диету кишечные симптомы возобновляются.

Ребамипид – производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, способствует заживлению язвенных поражений желудка и ТК [48]. Механизм цитопротективного действия связан со стимуляцией синтеза простагландинов E_2 и I_2 , подавлением свободнорадикального окисления тканей и накопления нейтрофилов, стимуляцией экспрессии факторов роста. Происходит активация в эпителии генов факторов роста и прямое влияние на эндотелий микрососудов. Стимуляция ребамипидом интерлейкина-2, TGF, EGF, HFG, FGF и IGF1 способствует улучшению пролиферации эпителия [49].

По нашим данным, препарат Ребагит (фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) повышает пищевую толерантность и активность дисахаридаз в СОТК. Положительный эффект Ребагита отмечен через 12 нед у 13 больных ЭНМП, получавших препарат в дозе 300 мг в день. Переносимость пищевых продуктов улучшилась у 9 больных, у 2 не изменилась. Метеоризм прекратился у 3, у 7 уменьшился и у 3 остался прежним. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3, уменьшились у 8 и остались прежними у 2 пациентов. Нарушения стула прекратились у 4, уменьшились у 6 и остались без изменений у 3 больных. Через 12 нед лечения активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$) по сравнению с исходной активностью ферментов. Активность лактазы существенно не изменилась.

При гистологическом исследовании СОТК наблюдалось снижение лимфоплазмодитарной инфильтрации в собственной пластинке, увеличивалась высота кишечных ворсин. В их эпителии присутствовали полностью дифференцированные столбчатые энтероциты с четко контурированной щеточной каймой. Между ними часто встречались бокаловидные клетки. У некоторых энтероцитов сохранялись участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы [50].

Таким образом, нами впервые обнаружено свойство ребамипида повышать активность дисахаридаз в СОТК, что послужило основанием для применения его в комплексном лечении больных ЭНМП. Дальнейшее исследование этой проблемы мы предполагаем сосредоточить на продолжительности цитопротективного влияния ребамипида на МП и проксимодистальных градиентах пищеварительной функции ТК, раскрывающих ее компенсаторные возмож-

ности, впервые продемонстрированные на экспериментальных животных А.М. Уголевым [1, 4].

Заключение

шающий симптомы, связанные с пищевыми интолерантностями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1972 [Ugolev AM. Membrane digestion. Leningrad: Science, 1972 (In Russ.)].
2. Crawley S, Mooseker M, Tyska M. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol.* 2014;207:441-51. doi: 10.1083/jcb.201407015
3. Crawley SW, Shifrin DA Jr, Grega-Larson NE, et al. Intestinal brush border assembly driven by protocadherin-based intermicrovillar adhesion. *Cell.* 2014;157:433-46. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.067
4. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. The evolution of digestion and the principles of the evolution of functions. Leningrad: Science, 1985 (In Russ.)].
5. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Образование биопленок симбиотными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ.* 2013;1:179-86 [Rybalchenko OV, Bondarenko VM. The formation of biofilms by symbiont representatives of the intestinal microbiota as a form of the existence of bacteria. *Bulletin of Saint Petersburg State University.* 2013;1:179-86 (In Russ.)].
6. Butterworth PJ, Warren FJ, Ellis PR. Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch.* 2011;63(7):395-405. doi: 10.1002/star.201000150
7. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement. *Clin Biochem Rev.* 2019;40(4):167-74. doi: 10.33176/AACB-19-00025
8. Amiri M, Naim HY. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine. *Nutrients.* 2017;9:E1106. doi: 10.3390/nu9101106
9. Treem WR. Clinical aspects an treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:S7-13. doi: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
10. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):276-87. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.023
11. Williams BL, Hornig M, Buie T, et al. Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLoS One.* 2011;6(9):e24585. doi: 1371/journal.pone.0024585
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Т. 2. М.: Медицина, Шико, 2008 [Maev IV, Kucheryav YuA. Diseases of the pancreas. Vol. 2. Moscow: Medicine, Shiko, 2008 (In Russ.)].
13. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019 [Parfenov AI. Enteropathy with impaired membrane digestion. Moscow: Medkongress, 2019 (In Russ.)].
14. Фроликс А.В. Энтеральная недостаточность. М.: Наука, 1989 [Frolkis AV. Enteric insufficiency. Moscow: Nauka, 1989 (In Russ.)].
15. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al.; PediCODE Consortium. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2045-59.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.067
16. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:55-9. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00603-2
17. Карева Е.Н. Энтеропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-энтеропатия). *Терапевтический архив.* 2020;92(2):85-92 [Kareva EN. NSAID enteropathy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):85-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000453
18. Minai-Tehrani D, Minoui S, Sepehri M, et al. Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug Metab Lett.* 2009;3(1):58-6. doi: 10.2174/187231209787176362
19. Minai-Tehrani D, Ghaffari M, Sobhani-Damavandifar Z, et al. Ranitidine induces inhibition and structural changes in sucrase. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2012;27(4):553-57. doi: 10.3109/14756366.2011.601414
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66:e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
21. Шельгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. М., 2017 [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clinical recommendations. Moscow, 2017 (In Russ.)].
22. Litao G, Jingjing S, Yu L, et al. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Med Sci Monit.* 2018;24:5000-7. doi: 10.12659/MSM.911308
23. Tian CF, Su BY, Li YJ, et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(5 Suppl):1805-10.
24. Murray IA, Smith JA, Coupland K, et al. Intestinal disaccharidase deficiency without villous atrophy may represent early celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(2):163-8. doi: 10.1080/003655201750065915
25. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, et al. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8):E348-52. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05248.x
26. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587224-29
27. Богомолов П.О., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. и др. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1996;5(3):87-8 [Bogomolov PO, Eremina EYu, Timofeeva NM, et al. The activity of digestive enzymes in biopsy specimens of the small intestine in gastrointestinal tract pathology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 1996;5(3):87-8 (In Russ.)].

28. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42. doi: 10.1038/nri3661
29. Taylor C, Hodgson K, Sharpstone D, et al. The prevalence and severity of intestinal disaccharidase deficiency in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(6):599-606. doi: 10.1080/003655200750023552
30. Sharpstone D, Neild P, Crane R, et al. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut.* 1999;45(1):70-6.
31. Heise C, Miller CJ, Lackner A, Dandekar S. Primary acute simian immunodeficiency virus-infection of intestinal lymphoid-tissue is associated with gastrointestinal dysfunction. *J Infect Dis.* 1994;169(5):1116-20.
32. Jourdan N, Brunet JP, Sapin C, et al. Rotavirus infection reduces sucraseisomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J Virol.* 1998;72(9):7228-36.
33. Chopra P, Verma D, Khullar M, et al. Shiga toxin exposure modulates intestinal brush border membrane functional proteins in rabbit ileum. *Mol Cell Biochem.* 2006;283(1-2):85-92. doi: 10.1007/s11010-006-2347-x
34. Varga J, Toth S Jr, Toth S, et al. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemia reperfusion injured intestine. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):631-8.
35. Boudry G, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(5):G1228-32. doi: 10.1152/ajpgi.00358.2006
36. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0033-y
37. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not betagalactosidases. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):949-54. doi: 10.1007/s10545-012-9523-9
38. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000 [Khaitov RM, Ignatieva GA, Sidorovich IG. Immunology. Moscow: Medicine, 2000 (In Russ.)].
39. Amit-Romach E, Reifen R, Uni Z. Mucosal function in rat jejunum and ileum is altered by induction of colitis. *Int J Mol Med.* 2006;18(4):721-7.
40. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Дисахаридазная недостаточность – одна из причин функциональных заболеваний кишечника. *Клиническая медицина.* 2018;96(4):365-70 [Parfenov AI, Ahmadullina OV, Belostotskij NI, et al. Disaharidase deficiency – is one of the causes of functional disorders of intestine. *Clin Med.* 2018;96(4):365-70 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-365-370
41. Парфенов А.И. Значение еюноперфузии в диагностике нарушений кишечного пищеварения и всасывания. *Военно-мед. журн.* 1987;10:26-30 [Parfenov AI. Importance of jeunoperfusion in the diagnosis of intestinal digestion and absorption. *Voenno-Med Zhurnal.* 1987;10:26-30 (In Russ.)].
42. Парфенов А.И. Синдром нарушенной ассимиляции пищевых веществ. *Рус. мед. журн.* 2012;5(1):194-8 [Parfenov AI. Syndrome of impaired assimilation of nutrients. *Russian Medical Journal.* 2012;5(1):194-8 (In Russ.)].
43. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Disaccharidase deficiency and functional bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):45-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789445-52
44. Парфенов А.И., Аكوпова А.О., Щербаков П.Л., Михеева О.М. Место видеокапсульной эндоскопии в алгоритме диагностики болезни Крона тонкой кишки. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):37-42 [Parfenov AI, Akopova AO, Shcherbakov PL, Mikcheeva OM. Role of video capsula endoscopy in the diagnostic algorithm of small bowel Crohn's disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(4):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000079
45. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutrition Dietetics.* 2011;24:487-95. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162
46. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96
47. Ручкина И.Н., Фадеева Н.А., Парфенов А.И. и др. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):21-6 [Ruchkina IN, Fadeeva NA, Parfenov AI, et al. The role of the small bowel microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibilities of its treatment with probiotics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(2):21-6 (In Russ.)].
48. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастроэнтеропротекции. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):134-7 [Simanenkov VI, Tikhonov SV. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(12):134-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158712134-137
49. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569
50. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 16.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса*

И.Е. Хатьков¹, Р.Г. Аванесян^{2,3}, Г.Г. Ахаладзе⁴, А.Г. Бебурешвили⁵, А.Ю. Буланов⁶, М.И. Быков^{7,8}, Е.В. Винницкая¹, Э.Г. Виршке⁹, С.А. Габриэль¹⁰, Д.А. Гранов¹¹, В.В. Дарвин^{12,13}, Б.И. Долгушин⁹, Т.Г. Дюжева¹⁴, М.Г. Ефанов¹, В.А. Коробка^{15,16}, М.П. Королев^{2,3}, В.В. Кулабухов¹⁷, Н.А. Майстренко¹⁸, О.В. Мелехина¹, И.Ю. Недолужко¹, О.И. Охотников^{19,20}, В.Ю. Погребняков²¹, А.А. Поликарпов¹¹, М.И. Прудков^{22,23}, В.А. Ратников²⁴, Е.Н. Солоднина²⁵, Ю.А. Степанова^{14,26}, В.В. Субботин¹, Е.Д. Федоров^{27,28}, А.В. Шабунин²⁹, С.Г. Шаповальянц²⁷, А.М. Шулуто¹⁴, К.В. Шишин¹, В.В. Цвиркун¹, А.В. Чжао²⁶, Ю.В. Кулезнева¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹²БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

¹³БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»,

¹⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁵ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

²⁰ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²¹ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

²²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²³ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

²⁴ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

²⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Статья публикуется по результатам Российского консенсуса по механической желтухе (МЖ), рассмотренного на 45-й ежегодной научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» (1 марта 2019 г.). Цель публикации – осветить актуальные вопросы диагностики и возможностей лекарственного лечения больных с синдромом МЖ. Актуальность проблемы определяется увеличением числа больных с МЖ различного генеза. В целом ряде случаев происходит задержка оказания медицинской помощи вследствие несвоевременной диагностики и неадекватного лечения, в то время как в современных условиях правильная маршрутизация пациентов может быть обеспечена вне зависимости от уровня медицинского учреждения. В данной работе показаны этапы диагностического поиска при синдроме желтухи и определено место терапевтических мероприятий в лечении больных с билиарным блоком.

Ключевые слова: механическая желтуха, ультразвуковое исследование, холангит

Для цитирования: Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Ахаладзе Г.Г. и др. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 138–144. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200619

* Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;(6):5-17. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200615/>. Публикуется в соответствии с правилами Совета по этике научных публикаций АНРИ в целях расширения читательской аудитории за счет специфической тематической аудитории издания.

Diagnostic and conservative treatment nuances in patients with obstructive jaundice: in the wake of Russian consensus

I.E. Khatkov¹, R.G. Avanesyan^{2,3}, G.G. Akhaladze⁴, A.G. Beburishvili⁵, A.Yu. Bulanov⁶, M.I. Bykov^{7,8}, E.V. Vinnitskaia¹, E.G. Virshke⁹, S.A. Gabriel¹⁰, D.A. Granov¹¹, V.V. Darvin^{12,13}, B.I. Dolgushin⁹, T.G. Dyuzheva¹⁴, M.G. Efanov¹, V.L. Korobka^{15,16}, M.P. Korolev^{2,3}, V.V. Kulabukhov¹⁷, N.A. Maystrenko¹⁸, O.V. Melekhina¹, I.Yu. Nedoluzhko¹, O.I. Okhotnikov^{19,20}, V.Yu. Pogrebnyakov²¹, A.A. Polikarpov¹¹, M.I. Prudkov^{22,23}, V.A. Ratnikov²⁴, E.N. Solodina²⁵, Yu.A. Stepanova^{14,26}, V.V. Subbotin¹, E.D. Fedorov^{27,28}, A.V. Shabunin²⁹, S.G. Shapovalyants²⁷, A.M. Shulutko¹⁴, K.V. Shishin¹, V.N. Tsvirkun¹, A.V. Chzhao²⁶, Yu.V. Kulezneva¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg City Mariinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁴Russian Research Radiology Center, Moscow, Russia;

⁵Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁶City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁷Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia;

⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia;

¹¹Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

¹²Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia;

¹³Surgut State University, Surgut, Russia;

¹⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

¹⁵Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-On-Don, Russia;

¹⁶Rostov State Medical University, Rostov-On-Don, Russia;

¹⁷Sklifosovsky Scientific Institute of Emergency Care, Moscow, Russia;

¹⁸Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁹Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia;

²⁰Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²¹City Cancer Clinic, Saint Petersburg, Russia;

²²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²³Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia;

²⁴Sokolov North-West District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia;

²⁵Central Clinical Hospital with Polyclinic of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²⁶Vishnevsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

²⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²⁸City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

²⁹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The research was performed at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. It is based on Russian obstructive jaundice (OJ) consensus results, considered at the 45th annual Central Research Institute of Gastroenterology Scientific session "Oncological issues in the gastroenterologist practice" (1 March 2019). The article objective is to note the diagnostic and conservative treatment current issues in patients with OJ. The increase in the number of patients with OJ of different etiology provides problem actuality. In a large number of cases, medical treatment is delayed due to inadequate diagnostic and management, while correct patients routing today can be provided regardless of medical institution level. In this article the examination steps and conservative treatment role in patients with biliary obstruction management are presented.

Keywords: obstructive jaundice, ultrasonography, cholangitis

For citation: Khatkov I.E., Avanesyan R.G., Akhaladze G.G., et al. Diagnostic and conservative treatment nuances in patients with obstructive jaundice: in the wake of Russian consensus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 138–144.

DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200619

АБ – антибактериальный

МЖ – механическая желтуха

МНО – международное нормализованное отношение

МРХГ – магнитно-резонансная холангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

Синдром механической желтухи (МЖ), развивающийся вследствие нарушения оттока желчи из печени, всегда требует срочной госпитализации в хирургический стационар для выполнения какого-либо вида желчеотведения, поскольку чреват развитием печеночной недостаточности. Между тем дифференциальный диагноз между механическим и паренхиматозным типами желтухи нередко вызывает

трудности на этапе госпитализации, что приводит к увеличению сроков оказания медицинской помощи.

Кроме того, несмотря на очевидность необходимости хирургических манипуляций при МЖ, спорным остается вопрос о целесообразности проведения консервативных мероприятий, направленных на дезинтоксикацию организма.

Эти и другие проблемы обсуждены группой экспертов посредством согласительного исследования (консенсуса), целью которого являлись изучение наиболее актуальных вопросов диагностики и лечения МЖ и консолидация мнений ведущих российских специалистов (хирургов, онкологов, реаниматологов, специалистов по лучевой диагностике, эндоскопии, интервенционной радиологии).

В реализации консенсуса приняли участие 35 экспертов из различных городов России, представляющих 21 учреждение. Схема проведения консенсуса не отличалась от таковой при предыдущих исследованиях. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Составленные на основании данных мировой литературы (клинических рекомендаций, метаанализов и т.д.) литературные справки объединены в один документ, который разослан всем экспертам консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании.

Электронное голосование прошло по Дельфийской системе с использованием 6-балльной шкалы Лайкерта:

- 1 – полностью согласен (А+);
- 2 – согласен с небольшими замечаниями (А);
- 3 – согласен со значительными замечаниями (А-);
- 4 – не согласен, но при этом со значительными замечаниями (D-);
- 5 – не согласен, но при этом с небольшими замечаниями (D);
- 6 – категорически не согласен (D+).

Соглашение считалось достигнутым, если с положением согласились (А+, А, А-) свыше 2/3 экспертов (67% и более) [5].

Итоги работы и результаты голосования представлены на консенсус-конференции в рамках 45-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 1 марта 2019 г.). Структуру Российского консенсуса по МЖ составили 28 вопросов, сгруппированных в 5 разделов, полный обзор которых представлен в

№6 журнала «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова» (2020 г.). Однако первые два раздела консенсуса касаются проблем диагностики и консервативного лечения больных с МЖ, что представляется интересным и важным для специалистов самых разных направлений медицины.

Раздел 1. Верификация характера и причины желтухи

В какие сроки после обращения больного за медицинской помощью необходимо определить механический характер желтухи?

Механический характер желтухи должен быть установлен в кратчайшие сроки для определения правильной маршрутизации больного и оказания своевременной помощи – от 2 до 24 ч с момента обращения.

Уровень доказательности 5. Степень рекомендаций В.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 81,3%, А 18,8%, А+ 0, D- 0, D 0, D+ 0.

В настоящее время каких-либо рандомизированных исследований и метаанализов по этому вопросу не найдено. Данный тезис основан на многолетнем опыте ведущих экспертов РФ, который накоплен в процессе лечения больных с МЖ и ее осложнений, связанных с поздней диагностикой характера желтухи [1–4].

Достаточно ли клинических, анамнестических и лабораторных данных для установления механического характера желтухи?

Абсолютно точных и патогномоничных клинических и лабораторных признаков МЖ нет.

Уровень доказательности 3А. Степень рекомендаций В.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 78,1%, А 15,6%, А- 6,3%, D- 0, D 0, D+ 0.

Основные сведения из анамнеза, наиболее важные для диагностики данные физикального обследования и лабора-

Сведения об авторах:

Хатьков Игорь Евгеньевич – д.м.н., проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4088-8118

Аванесян Рубен Гарриевич – к.м.н., доц. каф. общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным ФГБОУ ВПО СПб ГПМУ, врач СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». ORCID: 0000-0001-5836-6919

Ахаладзе Гурам Германович – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ РНЦРР. ORCID: 0000-0022-5011-4853

Бабурешвили Андрей Георгиевич – д.м.н., проф. ФУВ ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-1179-4585

Буланов Андрей Юльевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-6999-8145

Быков Михаил Ильич – к.м.н., доц. каф. хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского». ORCID: 0000-0001-6806-1414

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., рук. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0344-8375

Вирике Эдуард Рейнгольдович – д.м.н., зав. лаб. интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной

радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4006-3642

Габриэль Сергей Александрович – к.м.н., зав. отд-нием эндоскопии ГБУЗ ККБ №2. ORCID: 0000-0002-0755-903X

Гранов Дмитрий Анатольевич – акад. РАН, чл.-кор. РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. радиологии и хирургических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». ORCID: 0000-0002-8746-8452

Дарвин Владимир Васильевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной хирургии, зам. дир. по научной работе Медицинского института БУ ВО СурГУ, зав. отд-нием БУ «Сургутская окружная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2506-9798

Долгушин Борис Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., дир. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7185-7165

Дюжеева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. отд. регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0573-7573

Ефанов Михаил Германович – д.м.н., проф., рук. отд. гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0738-7642

торных исследований позволяют заподозрить обтурационную желтуху примерно у 80% больных [5]. На амбулаторном этапе без использования современных диагностических технологий частота диагностических ошибок достигает 15–20% [6, 7]. Общеклинические и биохимические лабораторные анализы сами по себе малопригодны для ранней диагностики МЖ [8, 9]. Тем не менее у всех пациентов с подозрением на МЖ рекомендуется выполнять общий анализ крови и мочи, а также биохимический анализ крови [10–12].

Можно ли считать чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ) основным достоверным скрининговым методом диагностики билиарной гипертензии?

Чрескожное УЗИ является скрининговым методом у всех пациентов с МЖ, позволяющим с высокой степенью вероятности выявить расширение желчных протоков, что свидетельствует о механическом характере желтухи.

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 68,8%, А 28,1%, А- 3,1%, D- 0, D 0, D+ 0.

Алгоритм лучевой диагностики следует определять с учетом технического оснащения медицинского учреждения, при этом памятуя о том, что метод должен быть доступным, информативным, безопасным и не приводить к осложнениям. Всем этим требованиям отвечает чрескожное УЗИ. На основании обнаружения расширенных желчных протоков УЗИ дает возможность быстро установить обтурационный характер желтухи, что чрезвычайно важно для проведения дальнейших лечебных (декомпрессионных) мероприятий [13, 14]. Чувствительность УЗИ в выявлении причин МЖ составляет 87–90%, при желчнокаменной болезни – 98,3–99%, опухолях – 63,9–70%; общая специфичность – 85,4–90% [15, 16].

Являются ли данные УЗИ об уровне билиарного блока (дистальный или проксимальный) определяющими для вы-

бора дальнейшего алгоритма дообследования у больных с МЖ?

Экспертное чрескожное УЗИ позволяет установить локализацию блока желчных протоков, что определяет выбор дальнейших методов обследования больных для установления причины МЖ.

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 62,5%, А 31,3%, А- 3,1%, D- 3,1%, D 0, D+ 0.

УЗИ является доступным, безопасным и высокоинформативным методом оценки уровня билиарного блока [17]. К его недостаткам относится субъективность результатов, которые зависят от опыта оператора, класса аппаратуры и подготовки больного. Поэтому в мировых рекомендациях в последние 5 лет предпочтение при МЖ отдается результатам магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ) [18, 19].

Каков порядок выполнения комплекса диагностических методов исследования с целью определения причины МЖ (экспертного чрескожного УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ, магнитно-резонансной томографии, эндоскопической ультрасонографии) в зависимости от уровня билиарного блока?

При подозрении на холангиолитиаз алгоритм дообследования включает МРХГ и эндоскопическую ультрасонографию. При подозрении на опухолевый процесс с дистальным уровнем блока на первый план выходят МСКТ с болюсным контрастированием и эндо-УЗИ. При проксимальном уровне билиарного блока на первом этапе необходимо выполнять магнитно-резонансную томографию и МРХГ с целью уточнения степени разобщения внутрипеченочных желчных протоков и выявления опухолевого распространения. Уточняющим способом диагностики является МСКТ с болюсным контрастированием. Окончательный метод диагностики уровня билиарного блока – прямая холангиография (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография или чрескожная чреспеченочная

Коробка Вячеслав Леонидович – д.м.н., доц. каф. хирургических болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ, глав. врач ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0003-3205-4647

Королев Михаил Павлович – д.м.н., проф., зав. каф. общей хирургии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ, зав. отд-нием СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». ORCID: 0000-0001-5061-0139

Кулабухов Владимир Витальевич – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-1769-7038

Майстренко Николай Анатольевич – д.м.н., проф. каф. факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-1405-7660

Мелехина Ольга Вячеславовна – к.м.н., врач-хирург, ст. науч. сотр. отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3280-8667

Недолужко Иван Юрьевич – к.м.н., зав. отд-нием оперативной эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2647-4362

Охотников Олег Иванович – д.м.н., проф. каф. лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО КГМУ, зав. отд-нием рентге-

нохирургических методов диагностики и лечения №2 БМУ КОКБ. ORCID: 0000-0002-6685-3183

Позребняков Владимир Юрьевич – д.м.н., проф., врач отд. рентгенохирургических методов лечения ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0002-4587-4153

Поликарпов Алексей Александрович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния ангиографии ФГБУ «РНЦПХТ им. акад. А.М. Гранова». ORCID: 0000-0002-7683-5042

Прудков Михаил Иосифович – д.м.н., проф., зав. каф. хирургических болезней фак-та повышения квалификации врачей и последипломной подготовки ФГБОУ ВО УГМУ, ГАУЗ СО СОКБ №1. ORCID: 0000-0003-2512-2760

Ратников Вячеслав Альбертович – д.м.н., проф. ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-9645-8408

Солоднина Елена Николаевна – д.м.н., зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ». ORCID: 0000-0002-2348-4963

Степанова Юлия Александровна – д.м.н., проф. каф. лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-2348-4963

холангиография), используемая в настоящее время только в момент декомпрессии желчных потоков и непосредственно перед операцией [20–25].

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 59,4%, А 37,5%, А- 3,1%, D- 0, D 0, D+ 0.

Возможно ли установить диагноз МЖ без билиарной гипертензии?

МЖ при отсутствии инструментальных признаков расширения желчных протоков отмечается при заболеваниях, протекающих с внутрипеченочным холестазом (гепатоцеллюлярным или каналикулярным), предсуществующих билиарной обструкции.

Уровень доказательности 4. Степень рекомендаций D.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 84,4%, А 12,5%, А- 0, D- 0, D 0, D+ 3,1%.

Желчные протоки могут быть нерасширенными при следующих болезнях, сопровождаемых МЖ: микрохоледохолитиазе [26, 27], первичном склерозирующем холангите малых протоков в сочетании с доминантной стриктурой главного протока [28, 29], описторхозе [30], атрезии желчных протоков (встречается в педиатрической практике), а также при нарушении кровообращения по печеночной артерии вследствие тромбоза, отслоения интимы, перевязки (чаще всего во время или после хирургического вмешательства) [31].

Целый ряд заболеваний печени, сопровождающихся внутрипеченочным каналикулярным или гепатоцеллюлярным холестазом, имитируют нарастание внепеченочного холестаза, такие как: инфицирование острым вирусным гепатитом А, С, Е, токсическое поражение (алкогольное, лекарственное), болезни накопления, сопровождающиеся внутрипеченочным холестазом (неалкогольная жировая болезнь печени), аутоиммунные болезни печени (например, первичный билиарный холангит) [32].

Субботин Валерий Вячеславович – д.м.н., проф., рук. отд. «Центр анестезиологии и реанимации» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0921-7199

Федоров Евгений Дмитриевич – д.м.н., гл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», хирург-эндоскопист ГБУЗ ГКБ №31. ORCID: 0000-0002-6036-7061

Шабунин Алексей Васильевич – д.м.н., проф., гл. хирург Департамента здравоохранения г. Москвы, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-4230-8033

Шаповальянц Сергей Георгиевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной хирургии РНИМУ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1571-8125

Шулутко Александр Михайлович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8001-1601

Шилин Кирилл Вячеславович – д.м.н., проф. рук. отд. оперативной эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0010-5294

Цвиркун Виктор Викторович – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5169-2199

Чжао Алексей Владимирович – д.м.н., проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-2146-5136

Раздел 2. Консервативные методы лечения больных с МЖ

Нужно ли назначать антибиотики при отсутствии холангита?

Антибактериальные (АБ) препараты при МЖ применяются в двух случаях: при отсутствии клинических признаков инфекции с целью профилактики вероятных инфекционных осложнений, в том числе при угрозе развития таковых вследствие хирургического вмешательства; при наличии инфекции с целью патогенетической терапии. Профилактическое использование противомикробных препаратов при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии не рекомендуется [33].

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 40,6%, А 46,9%, А- 6,3%, D- 6,3%, D 0, D+ 0.

Эти два подхода принципиально отличаются как по длительности применения АБ-препаратов, так и по качественному составу проводимой терапии. Каждое лечебное учреждение разрабатывает и утверждает собственный протокол АБ-профилактики и терапии на основе Национальных клинических рекомендаций, адаптированных по результатам собственного микробиологического мониторинга (1А) [34, 35]. Необходимо понимать, что само наличие МЖ, длительность и степень выраженности не влияют на выбор АБ-препарата [36].

Когда необходима коррекция нарушений свертывающей системы крови перед выполнением билиарной декомпрессии?

Коррекция нарушений свертывающей системы крови при МЖ обязательна при увеличении уровня международного нормализованного отношения (МНО) более 2, при гипопрофибриногенемии ниже 1,5 г/л, тромбоцитопении ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 62,5%, А 31,3%, А- 6,3%, D- 0, D 0, D+ 0.

В качестве диагностического минимума определяются протромбиновое время (выраженное в МНО или протромбине по Квику) и число тромбоцитов. Рекомендуемый лабораторный показатель при оценке состоятельности гемостаза у пациентов с патологией печени – фибриноген по Клаусу. Оптимальным вариантом является выполнение тромбоэластографии/тромбоэластометрии. Как безопасный уровень для минимальных инвазивных вмешательств определено МНО от 1,2 до 2,0. Требуется предпроцедурное возмещение гипопрофибриногенемии менее 1,5 г/л. Основными средствами коррекции коагулопатии являются свежзамороженная плазма, препараты витамина К, ингибитор фибринолиза – транексамовая кислота. При выявлении тромбоцитопении перед выполнением инвазивного вмешательства необходимо осуществление заместительной трансфузии концентрата тромбоцитов с целевым уровнем от 50 до $80 \times 10^9/\text{л}$ [37–40].

Контактная информация:

Кулезнева Юлия Валерьевна – д.м.н., проф., рук. отд. лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(903)791-62-55; e-mail: kulezniova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5592-839X

Являются ли медикаментозные методы лечения больных с МЖ альтернативой билиарной декомпрессии?

Медикаментозное лечение больных с МЖ носит исключительно паллиативный характер и относится к вспомогательным видам лечения, не имеющим самостоятельного значения и не являющимся альтернативой методам, направленным на восстановление желчеоттока.

Уровень доказательности 1А. Степень рекомендаций А.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 81,3%, А 15,6%, А- 0, D 0, D 0, D+ 3,1%.

При развитии МЖ вследствие обструкции желчевыводящих путей лечение прежде всего должно быть направлено на обеспечение внутреннего или наружного оттока желчи [41]. Медикаментозное лечение при МЖ, как правило, направлено на коррекцию метаболических изменений, а также расстройств в системе свертывания крови, профилактику и лечение инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности [42]. Лекарственная терапия также важна в облегчении и купировании кожного зуда [43].

Какая роль экстракорпоральных методов лечения у больных с МЖ до и после билиарной декомпрессии?

Основным методом лечения пациентов с МЖ является декомпрессия желчных протоков различными способами (рентгенрадиологические, эндоскопические, хирургические). Экстракорпоральные методы лечения применяют только при некоторых осложнениях, связанных с МЖ.

Уровень доказательности 2В. Степень рекомендаций В.

Уровень достигнутого соглашения: А+ 84,4%, А 15,6%, А- 0, D- 0, D 0, D+ 0.

К осложнениям МЖ, требующим проведения экстракорпоральных методов лечения, относят острую почечную недостаточность без сепсиса или на фоне сепсиса и острую печеночную недостаточность. Непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эффективны у пациентов с тяжелым сепсисом и острой почечной недостаточностью. Плазмасорбция и плазмофильтрация снижают уровень билирубина и других токсических метаболитов, образующихся на фоне МЖ и холестаза, но пролонгированный эффект отмечается только при адекватной билиарной декомпрессии [44–46].

Заключение

Диагноз МЖ вне зависимости от ее причины может быть установлен в течение нескольких часов после обращения больного за медицинской помощью на основании клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов. Высокоинформативным и наиболее доступным скрининговым методом диагностики характера желтухи является транскорпоральное УЗИ, срочное проведение которого определяет маршрутизацию пациента. Последовательность выполнения других методов лучевой диагностики зависит от уровня билиарного блока. Консервативные лечебные мероприятия при МЖ необходимы, однако они должны проводиться на этапе подготовки и/или после осуществления билиарной декомпрессии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М.: Видар-М, 2009 [Bile Tract Surgery Manual. 2nd edition. Edited by E.I. Halperin, P.S. Wetsheva. M.: Vidar-M, 2009 (In Russ.)].
2. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. и др. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи. *Анналы хирургич. гепатологии*. 2008;13(4):96-107 [Shevchenko YL, Vetshev PS, Stako YM, et al. Diagnostics and surgical tactics for the syndrome of mechanical jaundice. *Ann Surgical Hepatology*. 2008;13(4):96-107 (In Russ.)].
3. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;1:5-9. [Gal'perin E.I., Momunova O.N. The classification of obstructive jaundice severity. *N.I. Pirogov Magazine*. 2014;1:5-9 (In Russ.)].
4. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз. СПб: Элби-СПб, 2000. [Maistrenko NA, Stokolov VV. Holedokholithias. SPb: Elbi-SPb, 2000 (In Russ.)].
5. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician*. 2017 Feb 1;95(3):164-8.
6. Taylor A, Stapley S, Hamilton W. Jaundice in primary care: a cohort study of adults – aged more 45 years using electronic medical records. *Fam Pract*. 2012;29:416-20. doi: 10.1093/fampra/cm118
7. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39(3):543-98. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.01.004
8. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. Internal Clinical Guidelines Team (UK) London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct. PMID: 25473723.
9. Williams E, Beckingham I, Sayed G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2017;66(5):765-82. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312317
10. Шулуто А.М., Овчинников А.А., Ветшев П.С. Рабочий диагноз в трудных хирургических ситуациях. М.: Медицина, 2003; с. 98-101 [Shulutko AM, Ovchinnikov AA, Vetshev PS. Working diagnosis in difficult surgical situations. Moscow: Medicine, 2003; p. 98-101 (In Russ.)].
11. Подолужный В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3(2):82-92. [Podoluzhnyi V.I. Obstructive jaundice: current principles of diagnosis and treatment. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3(2):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-82-92
12. Национальное руководство «Клиническая хирургия». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2; с. 239 [National Management «Clinical Surgery». M.: GEOTAR-Media, 2009. V. 2; p. 239 (In Russ.)].
13. Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:249-73. doi: 10.1002/jhbp.233
14. Creditt AB, Tozer J, Joyce M. Biliary Ultrasound. *Clin Ultrasound*. 2018;149-65. doi: 10.1007/978-3-319-68634-9_8
15. Katon RM, Bilbao M, Rsoch J. Algorithm for an aggressive diagnostic approach to obstructive jaundice. *West J Med*. 1975;122(3):206-16.
16. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD011548. doi: 10.1002/14651858.CD011548

17. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, et al. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB*. 2006;8:409-25. doi: 10.1080/13651820600746867
18. Badger WR, Borgert AJ, Kallies KJ. Utility of MRCP in clinical decision making of suspected choledocholithiasis: An institutional analysis and literature review. *Am J Surg*. 2017;214(2):251-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.025
19. Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N. Adult Bile Duct Strictures: Role of MR Imaging and MR Cholangiopancreatography in Characterization. *RadioGraphics*. 2014;34(3):565-86. doi: 10.1148/rg.343125211
20. Addlev J, Mitchell RM. Advances in the investigation of obstructive jaundice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):511-9. doi: 10.1007/s11894-012-0285-1
21. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. ЭУСбука. Руководство по эндоскопической ультрасонографии. М.: Практическая медицина, 2013; с. 397 [Nekhipai AM, Orlov SY, Fedorov ED. Eusubuck. Manual on Endoscopic Ultrasound. Moscow: Practical Medicine, 2013; p. 397 (In Russ.)].
22. Hidalgo M, Alvarez R, Gallego J, et. al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Translat Oncol*. 2017;19(6):667-81. doi: 10.1007/s12094-016-1594-x
23. Petrescu I, Bratu AM, Petrescu S. CT vs. MRCP in choledocholithiasis jaundice. *J Med Life*. 2015;8(2):226-31.
24. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology*. 2018;288(1). Published Online: Jun 5 2018. doi: 10.1148/radiol.2018171187
25. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis*. 2008;9:162-9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00339.x
26. Xin-dao Y, Li-ping W, Ling-quan LU, et al. Favorite Get Role of combining MR cholangiopancreatography and T₂WI in detecting micro-choledocholithiasis. *J China Clinic Med Imag*. 2007. doi: 10.4103/0971-3026.36868
27. Arain MA, Freeman ML, Howell DA, et al. Choledocholithiasis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Literature review current through: Nov 2018.
28. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatology*. 2017;67:1298-323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022
29. Naess S, Bjornsson E, Anmarkrud JA, et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver Int*. 2014;34(10):1488-95. doi: 10.1111/liv.12492
30. Mairiang E. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Tropica*. 2003;88(3):221-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2003.03.001
31. Deltente P, Valla DCH. Ischemic cholangiopathy. Review. *J Hepatol*. 2006;44:806-17. doi: 10.1055/s-0028-1085092
32. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology*. 2009;51(2):237-67
33. Lee DW, Chan AC, Lam YH, et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:361-5. doi: 10.1016/s0016-5107(02)70039-4
34. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70:195-283. doi: 10.2146/ajhp120568
35. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. First published: 1 November 2017. doi: 10.1002/jhbp.518
36. Deitch EA, Sittig K, Li M, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg*. 1990;159:79-84. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80610-5
37. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России «Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза», 2018 [Clinical recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia «Perioperative management of patients with disorders of the hemostasis system», 2018 (In Russ.)].
38. Wang L, Yu W-F. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesth. Taiwanica*. 2014;52:22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002
39. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17:17-21. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008
40. Egan RJ, Nicholis J, Walker S, et al. Routine coagulation screening is an unnecessary step to ERCP in patients without biochemical evidence a cross-centre study. *Int J Surg*. 2014;12:1216-20. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.09.013
41. Abbas MA, Shamshad T, Ashraf VA, Javaid R. Jaundice: a basic review. *Int J Res Med Sci*. 2016 May;4(5):1313-9. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20161196
42. Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:610-6. doi: 10.1308/003588406X149327
43. Bergasa NV. Medical palliation of the jaundiced patient with pruritus. *Gastroenterol Clin N Am*. 2006;35:113-23. doi: 10.1016/j.gtc.2005.12.008
44. Fekaj E, Jankulovski N, Matveeva N. Obstructive Jaundice. *Austin Dig Syst*. 2017;2(1):1006
45. Tang Z, Yang Y, Meng W, Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(43):e8372. doi: 10.1097/MD.00000000000008372
46. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228; *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af

Поступила 12.08.2020



OMNIDOCTOR.RU

Скрининг целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля

С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, Р.Б. Гудкова, К.К. Носкова, Л.М. Крумс, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Определить частоту целиакии среди больных с патологией органов пищеварения и критерии ее активного выявления.

Материалы и методы. Обследованы 1358 больных, направленных к гастроэнтерологу с 2016 по 2019 г., из них 140 – с установленной ранее целиакией, мужчин – 339 (24,9%), женщин – 1019 (75,1%). Средний возраст составил 40,4±15,4 года (18–86 лет). Всем больным определяли антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA, IgG AT тТГ), а также анализировали клинические симптомы и лабораторные показатели. Результаты подвергали статистической обработке с помощью программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Из числа обследованных больных без целиакии (1218) повышение уровня AT тТГ IgA и IgG отмечено у 59 (4,8%), повышение AT тТГ IgA – у 54 (4,4%), а AT тТГ IgG – у 38 (3,1%) больных. Впервые диагноз целиакии установлен у 51 (4,2%) пациента. Основными симптомами являлись диарея (88%), боли в животе (60,7%), вздутие и урчание в животе (73,8%), отрыжка воздухом и тошнота (40,3%), снижение массы тела у 44,3%. Снижение гемоглобина определялось у 31,6% больных, гипохромия – 33%, гипопропротеинемия – 12,6%, гипоальбуминемия – 12%, гипокалиемия – 5,48%, гипокальциемия – 21,9%, повышение уровня печеночных трансаминаз – у 14% больных (аспартатаминотрансфераза – 14,54%, аланинаминотрансфераза – 14,6%). У больных с впервые выявленной целиакией достоверно чаще, чем у больных с нормальными показателями AT тТГ, наблюдались лабораторные признаки мальабсорбции и повышение маркеров, что подтверждает необходимость выявления целиакии среди пациентов с указанными лабораторными отклонениями.

Заключение. Частота целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля составила 4,2%, что выше, чем в общей популяции (1%). Комплексный анализ клинических симптомов и лабораторных показателей позволяет выявлять больных целиакией на этапе первичного обращения к врачу и назначать этиотропное лечение.

Ключевые слова: целиакия, частота выявления, антитела к тканевой трансглутаминазе

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б. и др. Скрининг целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 145–149. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200625

Screening for celiac disease among patients of the gastroenterological profile

S.V. Bykova, E.A. Sabelnikova, R.B. Gudkova, K.K. Noskova, L.M. Krums, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research and Practical, Moscow, Russia

Aim. To determine the frequency of celiac disease (CD) among gastroenterological patients and criteria for its active detection.

Materials and methods. 1358 patients referred for gastroenterologist consultation from 2016 to 2019 was conducted, of which 140 had CD (339 males – 24.9%; 1019 females – 75.1%). The average age was 40.4±15.4 (18–86 years). All patients were determined anti-TTG IgA, IgG, and analyzed the clinical symptoms and analysis. The results were subjected to statistical processing Statistica 13.3 (StatSoft Inc., USA).

Results. In patients without CD (1218 people), high level of anti-TTG IgA and IgG was observed in 59 (4.8%), an increase in anti-TTG IgA – in 54 (4.4%), and anti-TTG IgG – in 38 patients (3.1%). The CD diagnosis confirmed in 51 patients (4.2%). The main symptoms were diarrhea (88%), abdominal pain (60.7%), bloating (73.8%), nausea (40.3%), weight loss (44.3%). Anemia was determined in 31.6%, serum iron – 33%, hypoproteinemia – 12.6%, hypoalbuminemia – 12%, hypokalemia – 5.48%, hypocalcemia – 21.9%. An increase in the level of AST – 14.5%, ALT – 14.6%. Comparative analysis showed that in the group with newly detected CD, anemia, malabsorption syndrome, increase AST, ALT were significantly more frequent than in patients with normal antibodies, which confirms the need to detect CD among patients with these laboratory abnormalities.

Conclusion. The incidence of CD among patients with a gastroenterological symptoms was 4.2%. Analysis of clinical and laboratory data has shown that a comprehensive analysis of clinical symptoms and laboratory indicators at the stage of primary treatment will allow timely identification of CD patients and prescribe GFD.

Keywords: celiac disease, the detection rate of antibodies to tissue transglutaminase.

For citation: Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Gudkova R.B., et al. Screening for celiac disease among patients of the gastroenterological profile. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 145–149. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200625

АГД – аглютеновая диета

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

AT тТГ IgA – антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA

AT тТГ IgG – антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG

ЖДА – железодефицитная анемия

СНВ – синдром нарушенного всасывания

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Ig – иммуноглобулин

Me – медиана

Введение

Представления об истинной частоте глютенчувствительной целиакии изменилось благодаря широкому внедрению в клиническую практику серологических методов диагностики. Массовые исследования уровня антител к глиадину, а потом и к тканевой трансглутаминазе с последующим изучением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) показали, что на самом деле целиакия является довольно распространенным заболеванием тонкой кишки [1, 2]. В настоящее время увеличение числа вновь диагностированных случаев происходит за счет активного выявления целиакии в группах риска [3]. Целиакия характеризуется чрезвычайным многообразием клинических симптомов – от диареи с тяжелым синдромом нарушенного всасывания (СНВ) до бессимптомных форм, что осложняет ее диагностику. Действительно, одним из наиболее частых симптомов при «классическом» течении целиакии является хроническая диарея [4], сопровождающаяся СНВ. При этом мальабсорбция проявляется не только клиническими симптомами, но и изменениями в лабораторных показателях (снижение гемоглобина, белка, электролитные нарушения). Гетерогенность клинических проявлений целиакии предопределяет сложности ранней диагностики, с которой сталкиваются врачи в клинической практике, что влечет за собой упущенные возможности своевременной терапии.

Цель исследования – определить частоту целиакии среди больных с патологией органов пищеварения и основные критерии ее активного выявления.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование проведено за период с 2016 по 2019 г. и включило в себя 1358 больных, 339 (24,9%) мужчин и 1019 (75,1%) женщин. Средний возраст пациентов составил $41,2 \pm 16,1$ года (18–86 лет).

В основную группу вошли 1218 пациентов, 321 (26,35%) мужчина и 897 (73,64%) женщин, средний возраст $40,4 \pm 15,4$ года (от 18 лет до 79 лет). Все они обратились на консультацию к гастроэнтерологу клинко-диагностического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. При наличии клинических жалоб и лабораторных признаков, позволяющих заподозрить СНВ, у пациентов исследовали антитела к тканевой трансглутаминазе (АТ тТГ) IgA и IgG – как первый этап скрининга по выявлению целиакии.

Также серологическое исследование выполнили 140 больным [19 (13,6%) мужчин и 121 (86,4%) женщина, средний возраст $47,6 \pm 16,2$ года (от 19 лет до 82 лет)] с ранее

установленной целиакией при отсутствии полной клинической ремиссии. Все они соблюдали аглютеновую диету (АГД) в сроки от 3 мес до 18 лет.

Уровень АТ тТГ IgA и IgG в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH) с использованием иммуноферментного метода (ELISA). Больным с повышенными титрами АТ тТГ проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с последующим морфологическим исследованием СОТК для окончательной верификации диагноза [3]. Все лабораторные биохимические показатели (белок, альбумин, электролиты – калий, кальций, железо, аспаратаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ) выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием наборов реагентов Beckman Coulter (США), а клинический анализ крови – на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 2120i (США).

Статистический анализ проведен по программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Совокупности количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, описывали при помощи значений медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Номинальные данные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Значения критерия χ^2 сравнивали с критическими значениями для $(r-1) \times (c-1)$ числа степеней свободы. Различия между группами считали за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами (p) $< 0,05$.

Результаты

При анализе жалоб 1218 пациентов, направленных для исключения целиакии, установлено, что основным клиническим симптомом, позволившем предположить у них заболевание, являлся диарея (88%). У 68,4% больных отмечался кашицеобразный стул до 5 раз в сутки, у 23,2% больных частота стула варьировала от 5 до 10 раз и у 8,4% – до 15 раз в сутки. Кроме того, у 6,2% больных диарея продолжалась в ночное время, а у 16,2% отмечалась полифекалия. У 24,7% пациентов преобладал неустойчивый стул. Самый постоянный клинический симптом, беспокоящий пациентов, – вздутие и урчание в животе (73,8% больных).

Боли в животе беспокоили 60,7% больных, тошнота и отрыжка – 40,3%, а 44,3% жаловались на прогрессирующее снижение массы тела. Особого внимания заслуживали пациенты с проявлениями СНВ: отеками нижних конечностей (4,7%), судорогами, парестезиями (13,8%); **табл. 1**.

При анализе лабораторных показателей выявлено, что наиболее частым основанием для проведения иммунофер-

Сведения об авторах:

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., ст. науч. сотр. клинко-диагностической лаб. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Носкова Карина Кадиевна – к.м.н., зав. клинко-диагностической лаб. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0003-0692-7133

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Таблица 1. Клинические симптомы у больных, направленных на серологический скрининг – определение уровня АТ тТГ (n=1218)

Симптомы	Абс.	%
Диарея	1072	88
Частота стула:		
1–5 в сутки	833	68,4
5–10 в сутки	282	23,2
более 10 в сутки	102	8,4
Полифекалия	197	16,2
Неустойчивый стул	300	24,7
Диарея в ночное время	75	6,2
Боли в животе	739	60,7
Вздутие в животе	899	73,8
Снижение массы тела	539	44,3
Отрыжка воздухом, изжога	491	40,3
Отеки	57	4,7
Симптомы полигиповитаминоза	337	27,7

ментного анализа являлось снижение гемоглобина (31,6%) и сывороточного железа (33%). Среди лабораторных признаков СНВ обращали на себя внимание гипопротейнемия (12,6%), гипоальбуминемия (12,0%), гипокалиемия (5,5%) и гипокальциемия (21,9%). Повышение уровня печеночных аминотрансфераз – АСТ и АЛТ обнаружено у 14,5 и 14,6% больных (см. рисунок).

Таким образом, основными клиническими симптомами, позволяющими заподозрить целиакию у больных гастроэнтерологического профиля, являлись диарея (88%), вздутие живота (73,8%) и абдоминальный болевой синдром (60%).

Среди основных лабораторных показателей, позволяющих предположить у больных целиакию, доминировали железодефицитная анемия – ЖДА (31,6%), гипокальциемия (21,9%) и повышение ферментов цитолиза (14,6–14,5%).

На первом этапе серологического скрининга у 59 из 1218 больных, т.е. у 4,84%, выявлено повышение уровня АТ тТГ IgA или IgG. Средние значения уровня АТ тТГ IgA в группе составили 1,7 ЕД/мл: медиана – Ме [Q1, Q3] (0,8, 2,1), АТ тТГ IgG – 2,0 ЕД/мл: Ме [Q1, Q3] (1,3, 2,7). Среди них: изолированное повышение уровня АТ тТГ в классе IgA обнаружено у 55 (4,5%) больных, в классе IgG – у 38 (3,12%), повышение антител в обоих классах IgA и IgG – у 37 (3,03%). У остальных 1167 больных серологические маркеры целиакии оказались в пределах нормальных значений (табл. 2).

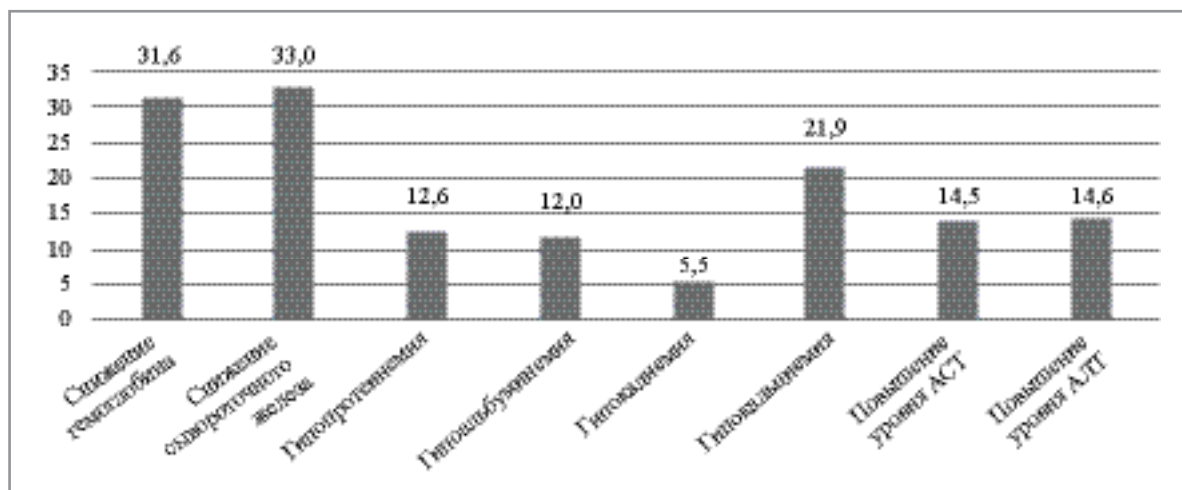
При дальнейшем обследовании (проведении ЭГДС с морфологическим изучением СОТК) у 51 (4,19%) больного впервые диагностирована целиакия.

Среди 140 больных с ранее установленной целиакией у 117 (83,6%) уровень АТ тТГ классов IgA и IgG находился в пределах нормальных значений, что подтверждало тщательность соблюдения АГД и снижение аутоиммунной агрессии заболевания на фоне лечения. Однако у 23 (16,4%) пациентов отмечались повышенные уровни АТ тТГ IgA или IgG, что указывало на активное течение целиакии (табл. 3). Средние значения АТ тТГ IgA в группе составили 24,5 ЕД/мл: Ме [Q1, Q3] (10,8, 45,1), АТ тТГ IgG – 16,7 ЕД/мл: Ме [Q1, Q3] (3,6, 65,2).

При более тщательном выяснении причин повышения АТ тТГ установлено, что 11 (47,8%) из 23 больных нарушали диету, эпизодически употребляя глютенсодержащие продукты; 8 пациентов нарушали АГД неосознанно, употребляя в пищу продукты, содержащие так называемый скрытый глютен. У 4 больных повышенный уровень АТ мог быть связан с недостаточно длительным соблюдением диеты.

Для подтверждения правильности выбора лабораторных критериев направления на скрининг мы сравнили частоту выявления измененных лабораторных показателей у пациентов с нормальным уровнем АТ тТГ (n=1167) и у больных с впервые выявленной целиакией (n=51); табл. 4.

Из представленных данных видно, что в группе с впервые выявленной целиакией достоверно чаще наблюдались ЖДА, лабораторные признаки СНВ (гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипокальциемия, гипоферремия) и повышенные маркеры цитолиза (АСТ, АЛТ). Данное сопоставление подтверждает необходимость выявления целиакии среди паци-



Частота выявления патологических лабораторных показателей у пациентов, направленных на серологический скрининг целиакии (%).

Таблица 2. Результаты серологического скрининга среди больных гастроэнтерологического профиля

Число больных, <i>n</i>	Повышение АТ тТГ		
	IgA	IgG	IgA и IgG
Абс.	1218	55	38
Доля в группе, %	100,0	4,5	3,12

Таблица 3. Результаты серологического скрининга среди больных с ранее установленной целиакией

Число больных, <i>n</i>	Повышение АТ тТГ		
	IgA	IgG	IgA или IgG
Абс.	140	15	11
Доля в группе, %	100,0	10,7	7,8

Таблица 4. Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с нормальным уровнем АТ тТГ и у больных с впервые выявленной целиакией

Лабораторные показатели	Больные без целиакии, с нормальным уровнем АТтТГ (<i>n</i> =1167)		Больные с впервые выявленной целиакией и повышенным уровнем АТтТГ (<i>n</i> =51)		χ^2 (<i>p</i> -value)
	всего анализов	выявлено (%)	всего анализов	выявлено (%)	
Гипопротеинемия	558	61 (10,9)	38	13 (34,2)	17,728 (<0,01)
Гипоальбуминемия	378	38 (10,0)	27	10 (37,0)	17,563 (≤0,01)
Снижение железа	498	172 (34,5)	37	21 (56,7)	7,3728 (≤0,01)
Гипокалиемия	286	15 (5,2)	30	2 (6,7)	0,1078 (0,74)
Гипокальциемия	170	31 (18,2)	23	14 (60,9)	20,595 (≤0,01)
Повышение АСТ	548	66 (12,0)	36	16 (44,4)	29,382 (≤0,01)
Повышение АЛТ	545	68 (12,5)	36	13 (36,1)	15,721 (≤0,01)
Снижение гемоглобина	603	190 (31,5)	40	20 (50,0)	5,8317 (0,015)

ентов с указанными лабораторными отклонениями. Снижение уровня калия в сыворотке крови наблюдалось одинаково редко в обеих группах, что указывает на минимальную возможность обнаружения среди них целиакии.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что частота целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля составляет 4,1%, т.е. выше, чем в общей популяции. Полученные нами результаты находятся в соответствии с частотой ее выявления среди групп риска. Так, С. Catassi и соавт. и Р. Singh и соавт. показали, что частота выявления целиакии колеблется в диапазоне от 3 до 20% в группах риска [5, 6]. Следовательно, больных гастроэнтерологического профиля также следует относить к группе риска.

Анализ результатов нашей работы указал на необходимость тщательного обследования больных с хронической диареей, вздутием и урчанием в животе, а также снижением массы тела с целью исключения целиакии. Эти рекомендации подтверждают работы отечественных и зарубежных авторов, в том числе и наши [1, 3, 7, 8].

Таким образом, причиной перечисленных жалоб, часто встречающихся у больных гастроэнтерологического профиля, может быть целиакия.

Однако недостаточная осведомленность врачей приводит к тому, что даже при наличии классической картины целиакии с хронической диареей и СНВ не всегда правильный диагноз устанавливается своевременно. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Италии, диагноз целиакии среди пациентов пожилого возраста в период первых клинических симптомов устанавливался своевременно только у 4,4% пациентов [9]. По данным D. Agardh и

соавт., средняя продолжительность симптомов до установления у больных целиакии составляла 11 лет, и это не связано с тем, что больные не обращались за медицинской помощью. Авторы исследования считают, что длительный путь к правильному диагнозу объясняется прежде всего недостаточной осведомленностью врачей первичного звена о целиакии и ее дифференциальной диагностике с синдромом раздраженного кишечника и другими заболеваниями [10].

Это соответствует данным Е.А. Сабельниковой о сроках появления первых клинических симптомов заболевания, предшествующих установлению диагноза латентной формы целиакии. По наблюдениям автора, в течение первого года целиакию диагностировали только у 35% больных, у 30% – в сроки от 1 до 5 лет и у 35% – свыше 5 лет [11].

Возможности своевременной диагностики могут быть расширены путем тщательного анализа клинической симптоматики и лабораторных параметров, характерных для СНВ, часто наблюдаемых в стертой форме у больных целиакией.

В нашем исследовании у 31,5% больных, обратившихся к гастроэнтерологу, обращало на себя внимание снижение гемоглобина и у 34,5% – снижение сывороточного железа. Хотя ЖДА часто встречается в практике врача-терапевта и гематолога, причины ее возникновения не всегда полноценно анализируются. Между тем ЖДА может являться единственным клиническим проявлением целиакии [8, 12, 13]. В результате наблюдения за больными ЖДА неясной этиологии Т. Rajalahti и соавт. предложили обязательно дополнять ЭГДС, проводимые у этих больных с целью поиска источников кровотечений, биопсией СОТК для исключения целиакии [14]. Рекомендации по обследованию больных ЖДА с целью выявления целиакии изложены и в Российском консенсусе по диагностике и лечению этого заболевания [3].

Помимо ЖДА пристального внимания заслуживают и другие лабораторные показатели СНВ. При целиакии нарушается всасывание витаминов, микроэлементов и других веществ, изменяющих лабораторные параметры. В нашем исследовании у 10,9% больных, обследованных на целиакию, выявлено снижение белка, а у 10% – альбумина. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия являются основными лабораторными признаками тяжелой степени СНВ, для которого характерны гипопротеинемические отеки. Снижение уровня белка и альбумина в сочетании с отеками должно нацелить врача на углубленное изучение причин выявленных изменений. Аналогичный алгоритм действий должен быть осуществлен в отношении электролитных нарушений. В нашем исследовании у 18,2% больных, направленных на скрининг целиакии, определялась гипокальциемия, которая клинически проявлялась чувством онемения, парестезиями и судорогами. Сочетание подобных клинических и лабораторных параметров являлось важным аргументом для направления пациентов на серологический скрининг.

Особого внимания заслуживает повышение уровня аминотрансфераз. В нашем исследовании у 12,0% больных, обратившихся к гастроэнтерологу, отмечалось повышение АСТ, а у 12,5% – повышение АЛТ. Следует знать, что в некоторых случаях целиакия может быть ассоциирована с аутоиммунным гепатитом (3–6%), первичным билиарным циррозом (3–7%) и первичным склерозирующим холангитом (2–3%) [15]. Не

меньший интерес вызывают клинические наблюдения, демонстрирующие преходящее повышение активности печеночных аминотрансфераз у больных целиакией, что получило название *celiac hepatitis* (целиачный гепатит). У большинства из них уровень АСТ и АЛТ снижается до нормы в результате соблюдения АГД. В нашем исследовании при обследовании больных, у которых диагноз целиакии установлен впервые, повышение этих ферментов зафиксировано у более 1/3 больных (АСТ у 44,4%, АЛТ у 36,1%).

Таким образом, учитывая повышенную частоту выявления целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля, а также принимая во внимание характерные для целиакии клинико-лабораторные параметры, мы рекомендуем проводить серологический скрининг на целиакию всем больным на уровне первичного обращения к врачу.

Заключение

Частота выявления целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля составляет 4,2%, что выше, чем в общей популяции (1%).

Комплексный анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов на этапе первичного обращения к врачу позволит своевременно выявлять у них целиакию и назначать этиотропное лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007 [Parfenov AI. Celiac Disease. Evolution of ideas about the prevalence, clinical manifestations and significance of etiotropic therapy. Moscow: Anacharsis, 2007 (In Russ.)].
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-77. doi: 10.1038/ajg.2013.79
- Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661-8 [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(6):661-8 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688
- Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001;358:1504-8. doi: 10.1016
- Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33:141-6. doi: 10.1159/000369518
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:823-36. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки (клиника, диагностика, лечение), М., 2014 [Krums LM, Sabelnikova EA. Chronic diseases of the small intestine (clinic, diagnosis, treatment). Moscow, 2014 (In Russ.)].
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578
- Liu E, Dong F, Barón AE, et al. High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. *Gastroenterology*. 2017;152:1329-36. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.002
- Agardh D, Lee HS, Kurppa K, et al. Clinical features of celiac disease: A prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2015;135:627-34. doi: 10.1542/peds.2014-3675
- Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2012 [Sabelnikova EA. Gluten-Sensitive celiac disease: prevalence in risk groups, clinical forms, treatment and clinical observation. Abstract. Doctor of medical Sciences. Moscow, 2012 (In Russ.)].
- Парфенов А.И. Эпидемиология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009 [Parfenov AI. Enterology: A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: MIA, 2009 (In Russ.)].
- Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:106-20. doi: 10.1177/2050640614561668
- Rajalahti T, Repo M, Kivelä L, et al. Anemia in pediatric celiac disease: Association with clinical and histological features and response to gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:e1-e6. doi: 10.1097/MPG.0000000000001221
- Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis*. 2016;48:112-9. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.013

Поступила 30.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры

О.В. Князев^{1,2,3}, М.Ю. Звяглова¹, А.В. Каграманова¹, И.А. Ли¹, Е.А. Сабельникова¹, А.А. Лишинская¹, Д.С. Кулаков^{1,3}, А.И. Парфенов¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Выявить частоту нежелательных явлений (НЯ) и частоту потери ответа у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), получавших оригинальный препарат инфликсимаб (ИФЛ) Ремикейд и его биосимиляры.

Материалы и методы. В аналитическую группу включены 154 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) 78 (50,6%) с ЯК и 76 (49,4%) с БК, получающих оригинальный ИФЛ (Ремикейд) и его биосимиляры. В исследование не включали пациентов, которым ранее назначали индукционную терапию ИФЛ или его биоаналогом.

Результаты. Из 78 пациентов с ЯК отмена препарата ИФЛ и перевод на другой ингибитор фактора некроза опухоли α или препарат с другим механизмом действия потребовались 25 (32,0%) больным; из группы получающих одноименный по торговому наименованию (ТН) биосимиляр – 16 (20,5%) больным и 9 (11,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ. Из 76 пациентов с БК отмена препарата ИФЛ потребовались 20 (26,3%) больным, из них 11 (14,5%) – из группы получающих одноименный по ТН биосимиляр, 8 (10,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ, и у 1 (1,3%) пациента, получающего оригинальный ИФЛ. Отсутствует разница в развитии вторичной потери ответа и НЯ при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр между пациентами с БК и ЯК ($p=0,6257$ и $p=0,6635$ соответственно). Частота развития НЯ или вторичной потери ответа у пациентов с БК и ЯК, получающих оригинальный ИФЛ, сопоставима при переводе их на лечение биосимиляром ИФЛ ($p>0,05$).

Заключение. Около 30% пациентов с ВЗК, получающих биосимиляр ИФЛ, нуждаются в дальнейшем в переводе на другой ингибитор фактора некроза опухоли α или препарат с другим механизмом действия, что связано с развитием вторичной потери ответа или НЯ.

Ключевые слова: биосимиляр, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, инфликсимаб, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В. и др. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200624

Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars

O.V. Knyazev^{1,2,3}, M.Yu. Zvyaglova¹, A.V. Kagramanova¹, I.A. Li¹, E.A. Sabelnikova¹, A.A. Lishchinskaya¹, D.S. Kulakov^{1,2}, A.I. Parfenov¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

² Ryzhyh State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia;

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Aim. To define the frequency of adverse events and loss of the response in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), treated with original medicine infliximab (IFX) "Remicaide" and its biosimilars.

Materials and methods. We included 154 patients with IBD: 78 UC patients (50.6%) and 76 CD patients (49.4%), treated with original medicine IFX Remicaide and its biosimilars. In our study we did not include patients, who previously underwent induction treatment with IFX and its biosimilar.

Results. Among 78 UC patients, IFX was cancelled in 25 (32.0%) patients and they were switched to the other anti-TNF inhibitor or medicine with the another mechanism of action; in patients group, treated with biosimilar – 16 (20.5%) and 9 (11.5%) patients, who were interchanged biosimilar and/or original IFX. Among 76 CD patients IFX was cancelled in 20 (26.3%) patients: 11 (14.5%) patients in group, treated with similar trade name biosimilar, 8 (10.5%) patients, who were interchanged biosimilar and/or original IFX and 1 patient (1.3%), receiving original IFX. We found no difference in the secondary loss of response and adverse events in patients with CD and UC, switched from original IFX to biosimilar ($p=0.6257$ and $p=0.6635$, correspondingly). The frequency of the secondary loss of response or adverse events in patients with UC and CD, switched from original IFX to IFX biosimilar, was similar ($p>0.05$).

Conclusion. Approximately 30% of IBD patients, receiving IFX biosimilar, will be switched to the other anti-TNF therapy or medicine with the another mechanism of action because of secondary loss of response or adverse events.

Keywords: biosimilar, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, infliximab, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200624

ДИ – доверительный интервал

АТ – антитела

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ИМ – индекс Мейо

ИФЛ – инфликсимаб

ИХБ – индекс Харви-Брэдшоу

НЯ – нежелательное явление

ОР – относительный риск

СРБ – С-реактивный белок

ТН – торговое наименование

ФКП – фекальный кальпротектин

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ЯК – язвенный колит

Нб – гемоглобин

Введение

Биосимиляры – это биологические лекарственные препараты, содержащие версию того же активного вещества, что и уже разрешенный для применения в медицине оригинальный биологический лекарственный препарат. Биосимиляры не имеют клинически значимых различий с оригинальными препаратами и уже получили одобрение регуляторных органов в странах их применения. Оригинальные биологические препараты на протяжении многих лет демонстрировали свою эффективность в лечении иммуновоспалительных заболеваний, что существенно изменило течение и прогноз таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. [1–3]. Множество биосимиляров получило лицензию Европейского медицинского агентства и Управления по контролю за лекарственными препаратами

США (FDA) для применения у больных РА и ВЗК, и в настоящее время более 240 биосимиляров находится в разработке для лечения различных заболеваний [4].

Опыт клинического применения биосимиляров неуклонно растет, например, в 2017 г. биосимиляры инфликсимаба (ИФЛ) и этанерцепта составляли на рынке США 79 и 54% соответственно [5, 6]. Учитывая увеличение расходов на фармацевтическую продукцию на фоне текущей ограниченности бюджетов здравоохранения, биосимиляры представляют собой перспективный вариант сокращения затрат на медикаменты и/или увеличения доступности биологических лекарственных препаратов для пациентов в европейских странах.

Таким образом, в Европейском экономическом союзе конкуренция биосимиляров привела к снижению средней стоимости биосимиляра и, соответственно, повысила доступность современного эффективного лечения для больных ВЗК [7, 8].

Однако многие продолжают лечение оригинальными препаратами по причине того, что и гастроэнтерологи, и пациенты обеспокоены вопросами безопасности и эффективности биосимиляров по сравнению с оригинальными препаратами. Следует учитывать невысокий коэффициент эквивалентности биосимиляров с оригинальным препаратом, а также риск развития аллергических реакций различной степени тяжести по причине нарастания потенциала иммуногенности в случае чередования оригинального препарата и его биосимиляра.

В настоящее время в отечественной реальной клинической практике мало данных об эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных биологических препаратов для лечения.

В 2018–2019 гг. нами проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности оригинального препарата ИФЛ (Ремикейд) и первого зарегистрированного в Российской Федерации биосимиляра ИФЛ (Фламэгис) у пациентов с язвенным колитом (ЯК). Сравнительный анализ показал, что эффективность обоих препаратов сопоставима, а риск развития нежелательных явлений (НЯ) достоверно связан с чередованием введения оригинального ИФЛ с биосимиляром [9].

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0001-7250-0977

Звяглова Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7937-2346

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

Ли Ирина Алексеевна – д.м.н., врач-гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9508-7502

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Лицинская Альбина Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

Кулаков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0002-0855-5217

Однако в настоящее время на российском фармацевтическом рынке появились новые биосимиляры ИФЛ, что привело к проведению нами более широкого анализа сравнения безопасности оригинального препарата ИФЛ и его биосимиляров у пациентов с ЯК и болезнью Крона (БК), получающих лечение в отделении лечения ВЗК ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы с 2018 по 2020 г.

Цель исследования – оценить частоту потери ответа и частоту НЯ у пациентов с ЯК и БК, получавших оригинальный препарат ИФЛ Ремикейд и его биосимиляры.

Материалы и методы

С 2018 по 2020 г. мы наблюдали пациентов с ЯК и БК, которые получали ИФЛ в соответствии с показаниями, указанными в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и БК [10, 11].

В группу анализа включили 154 пациентов с ВЗК: 76 (49,4%) с БК и 78 (50,6%) с ЯК, получающих оригинальный ИФЛ (Ремикейд) и его биосимиляры.

В исследование не включали пациентов, которые ранее получали индукционную терапию ИФЛ или его биоаналогом.

Все пациенты получали оригинальный ИФЛ (Ремикейд) в течение длительного времени (более 3 лет).

Среди больных ЯК мужчин – 36 (46,1%), женщин – 42 (53,9%). Средний возраст составил 33,2 года (от 17 до 68 лет), средняя продолжительность болезни в начале терапии ИФЛ – 6 лет (от 1 до 14 лет). Преобладали пациенты с тотальным поражением толстой кишки, тяжелым и среднетяжелым течением ЯК и внекишечными проявлениями. У 32% пациентов оригинальный ИФЛ ранее уже назначался один и более раз (табл. 1).

Среди пациентов с БК мужчин – 37 (48,7%), женщин – 39 (51,3%). Средний возраст составил 34,4±6,8 года (от 19 до 66 лет), средняя продолжительность болезни в начале терапии ИФЛ – более 8 лет (от 6 мес до 18 лет). Преобладали пациенты с БК в форме илеоколита тяжелого и среднетяжелого течения. Около 50% из них имели внекишечные проявления. У 40% пациентов оригинальный ИФЛ ранее уже назначался один и более раз (табл. 2).

В табл. 1, 2 представлены клинические и демографические характеристики больных ЯК и БК.

Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо – ИМ (Mayo Clinic disease activity index) [10]. Для определения активности БК использовали индекс Харви-Брэдшоу (ИХБ) [12], а также основные лабораторные показатели активности воспалительного процесса: уровень лейкоцитов, уровень гемоглобина, альбумин, С-реактивный белок (СРБ), сывороточное железо, фекальный кальпротектин (ФКП).

Исходные клинические и основные лабораторные показатели до перевода на биосимиляры у больных ЯК и БК представлены в табл. 3.

Оценку безопасности проводили по наличию НЯ, развившихся на фоне приема препаратов, либо в ближайшие сроки от момента введения ИФЛ или его биосимиляра. Учитывали такие НЯ, как анафилактические реакции, сыпь на коже любого характера (петехиально-пятнистая, папулезная и пр.), боль в мышцах, тошнота, головная

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=78)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	36 (46,1)/42 (53,9)
Возраст, лет (M±m)*	40,6±11,8
Возраст на момент постановки диагноза, лет (M±m)	31,9±15,4
Длительность заболевания, годы (M±m)*	6,1±2,2
Оценка по общей шкале Мейо (ИМ) на момент начала лечения оригинальным ИФЛ, n (%)	
0–3	0
4–6	2 (2,6)
7–9	42 (53,9)
10–12	34 (43,6)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Легкая	0
Среднетяжелая	44 (56,3)
Тяжелая	32 (41,1)
Сверхтяжелая	2 (2,6)
Протяженность поражения, n (%)	
Левосторонний колит	22 (28,2)
Тотальный колит	56 (71,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	
Внекишечные проявления	0
Всего	38 (48,7)
Скелетно-мышечные поражения	21 (26,9)
Поражение кожи и слизистых	13 (16,7)
Другое	4 (5,1)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	19 (24,3)
2	5 (6,4)
3	1 (1,3)

Примечание. ИМ: ≤2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 балла – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК. Здесь и далее в табл. 2: *у пациентов перед проведением индукционного курса ИФЛ.

боль, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции полости рта и зубов, инфекции мочевой системы, пневмония, туберкулез, кашель, бронхоспазм, диарея и пр.

Информацию о нежелательных реакциях сообщали в Росздравнадзор в форме «Извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства».

Пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы SPSS 9.0 и Statistica 6.0. Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при $p < 0,05$. Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n=76)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	37 (48,7)/39 (51,3)
Возраст, лет (M±m)*	34,4±6,8
Возраст на момент постановки диагноза, лет (M±m)	29,9±11,4
Длительность заболевания, годы (M±m)*	8,4±3,2
Статус курильщика, n (%)	22 (28,9%)
Оценка по индексу Харви-Брэдшоу на момент начала лечения, n (%)	
≤4	0
5–6	2 (2,6)
7–8	45 (59,2)
≥9	29 (38,2)
Степень тяжести заболевания	
Легкая	0
Среднетяжелая	47 (61,8)
Тяжелая	29 (38,2)
Протяженность поражения, n (%)	
Терминальный илеит	28 (36,9)
Колит	21 (27,6)
Илеоколит	27 (35,5)
Наличие перианальных поражений, n (%)	19 (25,0)
Внекишечные проявления, n (%)	
Всего	36 (47,3)
Скелетно-мышечные поражения	20 (26,3)
Поражение кожи и слизистых	14 (18,4)
Другое	2 (2,6)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	19 (25,0)
2	11 (14,5)
3	2 (2,6)

Примечание. ИХБ: ≤4 баллов – ремиссия БК, 5–6 баллов – легкая атака, 7–8 баллов – среднетяжелая атака, ≥9 баллов – тяжелая атака БК.

Таблица 3. Исходные показатели у пациентов с ЯК и БК до изменения терапии (перевод на биосимиляр)

Показатель	ЯК (n=78)	БК (n=76)
ИМ, баллы	1,7±0,4	–
ИХБ, баллы	–	2,2±0,6
НЬ, г/л	124,7±9,8	118,2±8,8
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,4±1,8	7,8±1,7
Альбумин, г/л	35,1±4,7	34,6±3,6
СРБ, мг/л	6,6±8,7	7,5±2,0
Сывороточное железо, мкг/л	10,4±0,5	11,1±0,65
ФКП, мкг/г	260±134	220±126

группе к рискам события в другой группе, 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

После проведения индукционного курса 154 пациентам с ВЗК, ответившим на терапию ИФЛ, продолжили поддерживающее лечение оригинальным ИФЛ по схеме: внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела на 0–2–6 нед.

В течение нескольких недель 2018 г. 43 (55,1%) пациента с ЯК переведены с оригинального препарата ИФЛ на биосимиляр, который в дальнейшем продолжали получать по одному торговому наименованию (ТН) на регулярной основе; 26 (33,4%) пациентам с ЯК чередовали введение оригинального ИФЛ и/или его биосимиляров, 8 (11,5%) пациентов с ЯК продолжали получать оригинальный ИФЛ (Ремикейд).

После перевода на биосимиляр ИФЛ в группе пациентов с ЯК, которые получали только одноименный по ТН биосимиляр регулярно (n=43), у 12 (15,4%) пациентов в течение 1 года отмечены повышение ИМ с 1–2 до 9–12 баллов, снижение уровня гемоглобина (Нб), повышение уровня СРБ и ФКП (табл. 4), что расценено нами как вторичная потеря ответа на ИФЛ, и пациентов переводили на альтернативную терапию.

Среди 26 больных, которым чередовали биосимиляры и/или оригинальный ИФЛ, вторичная потеря ответа, характеризующаяся повышением ИМ и ухудшением лабораторных показателей, развилась у 2 (2,6%).

Следует отметить, что из 14 пациентов, потерявших ответ на ИФЛ, у 12 он являлся не первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Среди бионаивных пациентов потеря ответа при переводе на биосимиляр зафиксирована только у 2 больных ЯК, что достоверно ниже, чем в группе пациентов, ранее получавших ГИБП (ОР 12,72; 95% ДИ 3,076–52,594; $\chi^2=19,658$; $p=0,00001$).

Из 38 пациентов с ЯК, имевших внекишечные проявления, на фоне смены оригинального ИФЛ при условии регулярного приема по одноименному ТН у 2 (5,3%) произошло обострение внекишечных проявлений. В случае чередования введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ оно произошло у 7 (18,4%) больных ЯК, что потребовало усиления противовоспалительной терапии.

В дальнейшем пациенты, получившие оригинальный ИФЛ или его биосимиляр, продолжали получать препараты в составе поддерживающей терапии.

В группе больных ЯК, получавших оригинальный ИФЛ (Ремикейд), за 2 года наблюдения не отмечено развития ни одного НЯ.

В случае перевода на биосимиляр при регулярном получении одноименного биосимиляра по ТН (n=43) НЯ развились у 4 (9,3%) пациентов. По 1 пациенту: развились НЯ в виде папулезной сыпи, анафилактической реакции, сопровождающейся снижением артериального давления до 80/45 мм рт. ст., болью в мышцах и тошнотой. В связи с повторением развития НЯ при очередном введении препарата ИФЛ отменяли и пациентов переводили на терапию иными препаратами.

В группе пациентов с ЯК, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26), отмена

Таблица 4. Динамика показателей в группах больных ЯК через 12 мес

Показатели	Исходные показатели у пациентов с ЯК до изменения терапии – перевод на биосимиляр (n=78)	Оригинальный ИФЛ (n=8)	Регулярный прием биосимиляра ИФЛ (n=43)	Чередование биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26)
ИМ, баллы	1,7±0,4	1,2±0,4	4,2±0,2*	2,4±0,2*
Нь, г/л	124,7±9,8	126,7±8,6	102,2±8,8	104,7±9,0
Лейкоциты, 109/л	8,4±1,8	9,0±1,6	11,8±1,7*	10,4±1,8*
Альбумин, г/л	35,1±4,7	35,1±3,5	29,6±3,6**	30,1±4,7
СРБ, мг/л	6,6±2,7	4,8±1,4	17,5±4,0***	9,6±2,8**
Сывороточное железо, мкг/л	10,4±0,5	12,6±1,5	8,1±0,65	9,8±1,6
ФКП, мкг/г	260±134	180±64	720±126***	480±130**

* $p>0,05$; ** $p>0,01$; *** $p>0,001$.

препарата потребовалась у 9 (11,5%) из них. Двум (2,6%) больным ИФЛ отменили по причине развития вторичной потери ответа, а у 7 (8,9%) развились НЯ различной клинической значимости: сыпь на коже, анафилактические реакции, рецидивирующая крапивница, кашель, бронхоспазм и пр. (табл. 5).

При развитии тяжелых НЯ (потеря сознания, анафилаксия, бронхоспазм, рецидивирующая крапивница) препарат отменяли и пациента переводили на другой препарат анти-ФНО- α (фактор некроза опухоли α) или препарат с другим механизмом действия. В случае повторения менее тяжелых НЯ (миалгии, головная боль, тошнота) при возобновлении введения препарата также осуществлена отмена препарата и перевод на другой препарат анти-ФНО- α или агент с другим механизмом действия.

Таким образом, из 78 пациентов с ЯК, включенных в аналитическую группу, отмена препарата ИФЛ потребовалась 25 (32,0%) больным; из группы получающих одно-

именный по ТН биосимиляр – 16 (20,5%) и 9 (11,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ.

У большинства больных ЯК, получающих одноименный по ТН биосимиляр, причиной его отмены являлась вторичная потеря ответа, причем у тех, которые уже получали ГИБП.

Основной причиной отмены препарата ИФЛ в группе больных с чередованием оригинального ИФЛ и его биосимиляров служило развитие НЯ ($p=0,0168$). Это, по-видимому, связано с тем, что крупные молекулы ГИБП, образуемые живыми системами, очень нестабильны, имеют невысокий коэффициент эквивалентности между производственными сериями, а также высокий потенциал иммуногенности, что приводит к перекрестной иммуногенности между оригинальным биопрепаратом и его биосимиляром и, как следствие, к развитию аллергических реакций различной клинической значимости.

Таблица 5. Характеристика и частота НЯ у пациентов с ЯК

НЯ	Оригинальный ИФЛ (n=8)	Перевод с оригинального ИФЛ на биосимиляр (n=43), абс. (%)	Чередование введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26), абс. (%)
Сыпь	0	0	1 (3,8)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	0	0	0
Анафилактические реакции	0	1 (2,3)	3 (11,5)
Боль в мышцах	0	1 (2,3)	0
Головная боль	0	1 (2,3)	0
Пневмония	0	0	0
Инфекция полости рта	0	0	0
Потеря сознания	0	0	1 (3,8)
Инфекция мочевой системы	0	0	0
Туберкулез	0	0	0
Тошнота	0	1 (2,3)	0
Рецидивирующая крапивница	0	0	1 (3,8)
Диарея	0	0	0
Кашель	0	0	0
Бронхоспазм	0	0	1 (3,8)

За аналогичный период времени 2018 г. 40 (52,6%) из 76 пациентов с БК переведены с оригинального препарата ИФЛ на биосимиляр, который продолжали получать по одному ТН; 19 (25,0%) пациентам с БК чередовали введение оригинального ИФЛ и/или его биосимиляров, 17 (22,4%) пациентов с БК продолжали получать оригинальный ИФЛ (Ремикейд).

После перевода на биосимиляр ИФЛ в группе пациентов с БК, которые получали только одноименный по ТН биосимиляр регулярно ($n=40$), у 11 (14,5%) пациентов в течение 1 года наблюдения отмечены повышение среднего ИХБ до 5–9 баллов, снижение среднего уровня Нб, сывороточного железа, повышение среднего уровня СРБ, ФКП (табл. 6), что расценено нами как вторичная потеря ответа на ИФЛ, и пациентов перевели на альтернативную терапию вторым препаратом анти-ФНО- α или препаратом с иным механизмом действия (анти- $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, анти-интерлейкин 12/23).

Среди 19 пациентов, которым чередовали биосимиляры и/или оригинальный ИФЛ, вторичная потеря ответа, характеризующаяся повышением ИХБ и ухудшением лабораторных показателей, развилась у 2 (2,6%).

В данном случае, как и у пациентов с ЯК, из 11 пациентов с БК, потерявших ответ на ИФЛ, у 10 ИФЛ не первый ГИБП. Среди бионаивных пациентов ($n=44$) потеря ответа при переводе на биосимиляр зафиксирована только у 1 пациента с БК, что достоверно ниже, чем в группе пациентов, ранее получавших ГИБП (ОР 13,75; 95% ДИ 1,852–102,067; $\chi^2=10,335$; $p=0,00052$).

Из 36 пациентов с БК, имеющих внекишечные проявления, на фоне смены оригинального ИФЛ при условии регулярного приема по одноименному ТН у 3 (8,3%) произошло обострение внекишечных проявлений. В случае чередования введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ обострение внекишечных проявлений отмечено у 6 (16,6%) пациентов с БК, требующих усиления противовоспалительной терапии.

В группе пациентов с БК, получавших оригинальный ИФЛ (Ремикейд), за 2 года наблюдения отмечено развитие 1 (1,3%) НЯ в виде бронхоспазма, послужившего причиной отмены препарата.

В случае перевода на биосимиляр, при регулярном получении одноименного биосимиляра по ТН ($n=40$), НЯ развились у 2 (5,0%) пациентов. У одного из них появилась тошнота, у другого – головная боль. В связи с повторным развитием НЯ при очередном введении препарата ИФЛ отменен, пациентам назначили другие препараты.

В группе пациентов с БК, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ ($n=19$), отмена препарата потребовалась у 8 (10,5%) больных. Двум из них (2,5%) ИФЛ отменен по причине вторичной потери ответа, а у 6 (7,9%) развились НЯ различной клинической значимости: у большинства – кожные высыпания, по одному случаю анафилактической реакции и потери сознания (табл. 7).

Таким образом, из 76 пациентов с БК, включенных в аналитическую группу, отмена препарата ИФЛ потребовалась 20 (26,3%) больным, из них 11 (14,5%) – из группы получающих одноименный по ТН биосимиляр, 8 (10,5%), которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ, и 1 (1,3%) – получающему оригинальный ИФЛ.

У большинства из группы пациентов с БК, получающих одноименный по ТН биосимиляр, причиной отмены явилась вторичная потеря ответа на повторную терапию ГИБП.

Основной причиной отмены препарата ИФЛ в группе больных с чередованием оригинального ИФЛ и его биосимиляров служило развитие НЯ ($p=0,03187$).

Следует уточнить, что мы не отметили разницы в развитии вторичной потери ответа и НЯ при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр между пациентами с ЯК и БК ($p=0,6635$ и $p=0,6257$ соответственно).

Необходимо помнить, что биосимиляры – это аналоги биофармацевтических лекарственных средств с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Они представляют собой современные лекарственные препараты на основе белков, полученных путем биологического синтеза в клетках дрожжей и бактерий. В настоящее время биосимиляры открывают возможность более широкого доступа к доступному по цене лечению ВЗК, при этом по эффективности и безопасности они сопоставимы с оригинальными препаратами [9].

Таблица 6. Динамика показателей в группах пациентов с БК через 12 мес

Показатель	Исходные показатели у пациентов с ЯК до изменения терапии – перевод на биосимиляр ($n=76$)	Оригинальный ИФЛ ($n=17$)	Регулярный прием биосимиляра ИФЛ ($n=40$)	Чередование биосимиляров и/или оригинального ИФЛ ($n=19$)
ИХБ, баллы	2,2 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,2*	2,6 $\pm$ 0,4*
Нб, г/л	118,2 $\pm$ 8,8	120,7 $\pm$ 9,8	112,2 $\pm$ 5,9	114,7 $\pm$ 6,8
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,8 $\pm$ 1,7	8,4 $\pm$ 1,8	10,8 $\pm$ 1,3*	9,4 $\pm$ 1,8
Альбумин, г/л	34,6 $\pm$ 3,6	34,1 $\pm$ 4,7	32,6 $\pm$ 2,9	30,1 $\pm$ 4,0*
СРБ, мг/л	7,5 $\pm$ 2,0	6,6 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 2,2*	9,6 $\pm$ 3,2*
Сывороточное железо, мкг/л	11,1 $\pm$ 0,65	10,4 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 0,85*	10,1 $\pm$ 0,5
ФКП, мкг/г	220 $\pm$ 66	280 $\pm$ 84	420 $\pm$ 120*	380 $\pm$ 96

* $p<0,05$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Характеристика и частота НЯ у пациентов с БК

НЯ	Оригинальный ИФЛ (n=17), абс. (%)	Перевод с оригинального ИФЛ на биосимиляр (n=40), абс. (%)	Чередование введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=19), абс. (%)
Сыпь	0	0	4 (21,05)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	0	0	0
Анафилактические реакции	0	0	1 (5,3)
Боль в мышцах		0	0
Головная боль	0	1 (2,5)	0
Пневмония	0	0	0
Инфекция полости рта	0	0	0
Потеря сознания	0	0	1 (5,3)
Инфекция мочевой системы	0	0	0
Туберкулез	0	0	0
Тошнота	0	1 (2,5)	0
Рецидивирующая крапивница	0	0	0
Диарея	0	0	0
Кашель	0	0	0
Бронхоспазм	1 (1,3)	0	0

Ожидается, что разработка биосимиляров моноклональных антител (АТ) снизит расходы на лекарственные препараты и повысит доступность необходимых для пациентов лекарственных средств. В 2017 г. Европейское медицинское агентство представило информационное пособие для врачей и пациентов, в котором содержатся информация научного характера, а также правовые вопросы применения биосимиляров [13–16]. В 2018 г. в FDA представили план действий, который способствовал разработке инноваций и дальнейшему анализу сопоставимости биологических препаратов и биосимиляров. С научной точки зрения понимание факторов, влияющих на профиль фармакокинетики моноклональных АТ и других биологических препаратов у людей, может способствовать совершенствованию процесса разработки биосимиляров и других инновационных АТ следующего поколения [17]. Эти факторы включают качественные характеристики обоих лекарственных средств и характеристики пациентов. В качестве перспективы для биосимиляров значимым является проведение исследований важных качественных и клинических характеристик, относящихся к безопасности и эффективности препаратов, что также необходимо для успешной и эффективной разработки инновационных моноклональных АТ.

Наши данные подтверждают результаты исследований, в которых показано, что у пациентов с ВЗК, которых перевели на терапию биосимиляром ИФЛ, в 3 раза чаще регистрируется неэффективность терапии по сравнению с пациентами, которые продолжают получать терапию оригинальным препаратом ИФЛ, что требует назначение другого биологического препарата [18].

У больных ВЗК, которых перевели на новый биосимиляр ИФЛ в первый или второй раз, отмечалось повышение

уровня ИФЛ, при этом отсутствовали какие-либо изменения клинических и биохимических параметров активности заболевания [19].

Так как в настоящее время на рынке появляются все новые биосимиляры ИФЛ, адалимумаба, необходимо проведение многоцентровых контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности оригинальных ГИБП и их биосимиляров у больных ВЗК.

Заключение

Около 30% пациентов с ВЗК, получающих биосимиляр ИФЛ, нуждаются в дальнейшем в переводе на другой ингибитор ФНО-α или на препарат с другим механизмом действия, что связано с развитием вторичной потери ответа или НЯ. Частота развития вторичной потери ответа или НЯ у пациентов с ЯК и БК сопоставима при переводе их на лечение биосимиляром ИФЛ. Частота вторичной потери ответа у пациентов с ЯК и БК при переводе с ИФЛ на его биосимиляр достоверно выше у пациентов, ранее получавших ГИБП. Частота НЯ у пациентов с ЯК и БК при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр достоверно выше у пациентов, которым чередуют введение оригинального ИФЛ с его биосимиляром, по сравнению с теми, кто получает биосимиляр ИФЛ по одному ТН.

При переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр более чем у 25% больных ВЗК обостряются внекишечные проявления, требующих усиления противовоспалительной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rein P, Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview. *Rheumatol Ther.* 2017;4:247-61. doi: 10.1007/s40744-017-0073-3
2. Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, et al. Systemic rheumatic diseases: from biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev.* 2019;18:583-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.009
3. Ben-Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1685-96. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.023
4. Kent D, Rickwood S, Di Biase S. Disruption and maturity: the next phase of biologics. 2017. Available at: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/nemea/uk/disruption_and_maturity_the_next_phase_of_biologics.pdf?_=1518214264988
5. Van den Hoven A. Biosimilar medicines clinical use: an experience-based EU perspective. 2017. Available at: <https://www.medicinesforeurope.com/docs/20170713%20-%20Biosimilar%20Medicines%20Group,%20EU%20experience-AVH-US%20FDA%20Adcom.pdf>
6. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe. 2018. Available at: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642>
7. QuintilesIMS. The impact of biosimilar competition in Europe. 2017. Available at: http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0_en
8. EMA Guideline. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
9. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Оценка эффективности и сравнительная частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом, получающих оригинальный препарат инфликсимаб и его биосимильар. Наблюдение в течение года. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):42-6 [Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Evaluation of the effectiveness and comparative frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis receiving the original drug infliximab and its biosimilar. Observation for a year. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):42-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000331
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;59(1):6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology.* 2017;59(1):6-30 (In Russ.)].
11. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;60(2):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology.* 2017;60(2):7-29 (In Russ.)].
12. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;315(8167):514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1
13. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, et al. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2008;10:8-29. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01682.x
14. Mokhele NN, Tomson SR, Watermeyer GA. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. *S Afr J Surg.* 2017;55(3):20-6
15. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(Issue 1):4-25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012
16. Biosimilars in the EU. What I need to know about biosimilar medicines. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
17. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>
18. Emond B, Sadik K, Lafeuille M-H, et al. Switching Patterns Among Patients with Chronic Inflammatory Diseases Switching to an Infliximab Biosimilar or Remaining on Originator Infliximab (REMICADE) [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl. 10). doi: 10.1097/MEG.0000000000001113
19. Luber R, O'Neill R, Singh S, Irving P. Switching infliximab biosimilar: No adverse impact on inflammatory bowel disease control or drug levels with the first or second switch. *J Crohns Colitis.* 2020;14(Suppl. 1):S426-S427. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.614

Поступила 30.05.2020



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований

Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных об эффективности и безопасности включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* в рамках метаанализа.

Методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до ноября 2020 г. (включительно). Все контролируемые исследования, сравнивающие эффективность и/или безопасность включения масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, включались в итоговый анализ.

Результаты. В метаанализ включено 6 контролируемых исследований (1 – Италия, 5 – Россия) с участием 736 пациентов (381 – в группах ЭТ с масляной кислотой; 355 – в группах сравнения). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23% (95% доверительный интервал – ДИ 86,734–93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69% (95% ДИ 60,441–70,669). Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (отношение шансов – ОШ 5,355, 95% ДИ 3,504–8,184; $p < 0,001$). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p = 0,1408$; $I^2 = 42,1\%$). Добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95% ДИ 0,0923–0,549; $p = 0,001$; $I^2 = 34,21\%$) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95% ДИ 0,155–0,818; $p = 0,015$; $I^2 = 80,13\%$) к концу 1-й недели лечения.

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori* значительно увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений. По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, эрадикационная терапия, побочные явления, диарея, вздутие живота, горечь во рту, комплаентность, масляная кислота, бутират

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 158–163. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200608

Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials

D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavyy, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Systematization of data on the efficacy and safety of butyric acid inclusion in eradication therapy (ET) regimens for *Helicobacter pylori* infection.

Methods. Research searches were carried out in the electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, the Russian Science Citation Index (RSCI) until November 2020. All controlled studies comparing the efficacy and/or safety of including butyric acid in ET regimens for *H. pylori* infection were included in the final analysis.

Results. The meta-analysis included 6 controlled studies (1 – Italy, 5 – Russia) involving 736 patients (381 in the ET groups with butyric acid; 355 in the comparison groups). The pooled eradication efficiency in the butyric acid groups was 90.23% (95% confidence interval – CI 86.734–93.069), while in the comparison groups it was 65.69% (95% CI 60.441–70.669). Meta-analysis showed that the addition of butyric acid to ET regimens significantly increased the eradication efficiency (odds ratio – OR 5.355, 95% CI 3.504–8.184; $p < 0.001$). There was no significant heterogeneity between results ($p = 0.1408$; $I^2 = 42.1\%$). The addition of butyric acid to ET regimens significantly reduces the risk of diarrhea (OR 0.225, 95% CI 0.0923–0.549; $p = 0.001$; $I^2 = 34.21\%$) and abdominal distention (OR 0.357, 95% CI 0.155–0.818; $p = 0.015$; $I^2 = 80.13\%$) by the end of the 1st week of treatment.

Conclusion. The present meta-analysis demonstrated that the inclusion of butyric acid in ET regimens for *H. pylori* infection significantly increases the effectiveness of treatment and reduce the incidence of side effects. Apparently, the increase in the effectiveness of eradication is due to an increase in patient compliance with treatment due to an improvement in the safety profile of therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, eradication therapy, side effects, diarrhea, bloating, bitterness in the mouth, compliance, butyric acid, butyrate

For citation: Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (2): 158–163.

DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200608

ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов

ЭТ – эрадикационная терапия

Введение

Helicobacter pylori – один из наиболее распространенных патогенов человека и ведущий этиологический фактор различных заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору 44,3% (95% доверительный интервал – ДИ 40,9–47,7) мировой популяции инфицированы данным микроорганизмом [3]. В соответствии с актуальными европейскими и североамериканскими рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным взрослым пациентам [4–6]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [7–9].

В настоящее время основными глобальными проблемами эрадикации инфекции *H. pylori* являются растущая резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам, коррелирующая со снижением эффективности протоколов эрадикации, а также субоптимальный профиль безопасности лечения, который оказывает существенное негативное влияние на комплаенс пациентов [10–12]. Действительно, согласно последним метаанализам, опубликованным в 2020 г., эффективность одной из самых применяемых в клинической практике схем эрадикации – тройной схемы (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин) – находится на довольно низком уровне (около 71–74,8% при анализе ИТТ) [13, 14]. Вместе с тем частота развития побочных явлений на фоне ее применения составляет 24% (95% ДИ 0,18–0,29) [15]. Таким образом, с учетом субоптимального профиля эффективности и безопасности классической тройной схемы ЭТ, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [16–18]. В этом направлении многообещающие результаты продемонстрированы при включении пробиотиков в состав схем эрадикации [19–21]. На сегодняшний день результаты сразу нескольких метаанализов, опубликованных за последние годы, демонстрируют, что добавление пробиотиков в стандартные схемы ЭТ способствует увеличению эффективности эрадикации, а также снижению частоты побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [22–24]. Эти данные особенно актуальны в свете того, что ЭТ приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов [25, 26].

Масляная кислота (бутират) относится к короткоцепочечным насыщенным жирным кислотам и является одним

из основных продуктов бактериальной ферментации пищевых волокон в кишечнике [27, 28]. Это основной источник энергии для колоноцитов, оказывающий плеiotропное влияние на микроструктурную и функциональную состоятельность клеток кишечника [28, 29]. В экспериментальных исследованиях показано, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма [30, 31]. Применение в качестве пробиотика бутиратпродуцирующего микроорганизма *Clostridium butyricum* параллельно курсу ЭТ способствовало снижению частоты побочных явлений лечения в двух небольших клинических исследованиях [32, 33]. Помимо этого, в нескольких недавних работах показано, что использование масляной кислоты в комбинации со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов лечению за счет повышения профиля безопасности терапии [34, 35].

Основная цель метаанализа – систематизация данных об эффективности и безопасности включения масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori*.

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до ноября 2020 г. (включительно). В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «масляная кислота» или «бутират», «*Helicobacter*», или «*H. pylori*», или «эрадикация», а также их аналоги на английском языке. В базе данных MEDLINE/PubMed применялась следующая поисковая команда: butyrate OR butyric AND *Helicobacter* [Title].

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: контролируемые исследования как минимум с двумя группами сравнения; назначение масляной кислоты одновременно с назначением ЭТ; первичная диагностика и последующий контроль эрадикации при помощи валидированных тестов (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест, гистологическое или культуральное исследование); контроль эрадикации не ранее чем через 4 нед после окончания курса ЭТ; публикации с подробной описательной статистикой по эффективности и/или безопасности, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в отношении шансов (ОШ) и 95% ДИ эффективности ЭТ в сравниваемых

Сведения об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: 8(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

группах. Сравнительная частота развития побочных явлений представлена в виде ОШ и 95% ДИ. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q - и I^2 -критерия. При результатах $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие существенной гетерогенности. Вероятность наличия публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 19 исследований для последующего анализа. Из них 9 работ исключено, так как они не являлись оригинальными (2 – обзоры, 6 – экспериментальные исследования, 1 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 10 исследований детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся данных, после чего 4 работы исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований включено в настоящий метаанализ (см. таблицу) [35–40].

Характеристика отобранных исследований

В итоговый анализ включено 6 исследований (736 пациентов: 381 – в группах ЭТ с масляной кислотой, 355 – в группах сравнения), выполненных в Италии ($n=1$) [36] и России ($n=5$) [35, 37–40]. Данные по эффективности лечения получены из 5 работ [35, 37–40]. В одном из исследований [39] не оценивался профиль безопасности ЭТ. Во всех работах в качестве схемы ЭТ применялась стандартная тройная терапия с рабепразолом или эзомепразолом, в одной из работ длительность лечения составила 7 дней [36], в остальных – 14 [35, 37–40].

Эффективность

Эффективность эрадикации оценивалась в 5 включенных контролируемых исследованиях с участием 706 пациентов (363 в группах ЭТ с масляной кислотой, 343 в группах сравнения). Обобщенная эффективность эрадикации в группах с масляной кислотой составила 90,23% (95% ДИ 86,734–93,069), тогда как в группах сравнения – 65,69% (95% ДИ 60,441–70,669). Метаанализ показал, что добав-



Рис. 1. CONSORT диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

ление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355, 95% ДИ 3,504–8,184; $p < 0,001$). Значимой гетерогенности между результатами исследований не выявлено ($p=0,1408$; $I^2=42,1\%$), поэтому при результирующем анализе использовалась модель фиксированных эффектов (рис. 2).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразного графика (рис. 3) выраженной асимметрии не выявлено. Помимо этого значимое публикационное смещение исключено по результатам теста регрессии Эггера ($p=0,7617$).

Безопасность

Нами оценивалась частота развития таких побочных явлений, как вздутие живота и диарея (частота стула более 3 раз в сутки) через неделю после начала терапии в сравниваемых группах. Метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95% ДИ 0,0923–0,549; $p=0,001$; $I^2=34,21\%$) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95% ДИ 0,155–0,818; $p=0,015$; $I^2=80,13\%$) к концу 1-й недели лечения. Отдельно мы оценили риск развития горечи во рту на фоне

Исследования, включенные в метаанализ

Исследование, год	Страна	Применяемая схема ЭТ, длительность, дни	Число пациентов, n	Данные, включенные в метаанализ	
				эффективность	безопасность
Е. Nista и соавт., 2006 [36]	Италия	Тройная с рабепразолом – 7	30	Нет	Да
Л.И. Буторова и соавт., 2013 [37]	Россия	Тройная с эзомепразолом – 14	115	Да	Да
Т.А. Ильчишина, 2019 [35]	Россия	Тройная с рабепразолом – 14	98	Да	Да
Т. Свиридова и соавт., 2019 [38]	Россия	Тройная с эзомепразолом – 14	80	Да	Да
Л.И. Буторова и соавт., 2020 [39]	Россия	Тройная с рабепразолом и висмутом – 14	64	Да	Нет
М.Д. Ардатская и соавт., 2020 [40]	Россия	Тройная с рабепразолом или эзомепразолом – 14	349	Да	Да

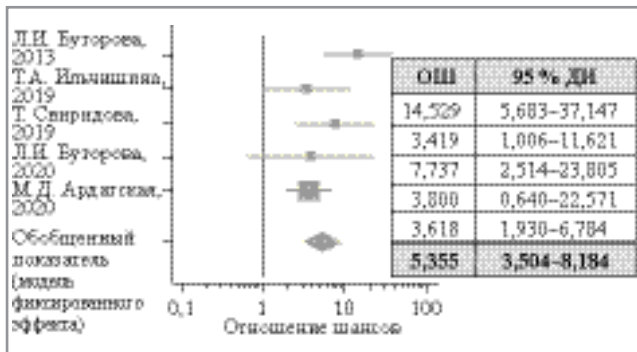


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ.

ЭТ, который анализировался в трех работах [35, 39, 40]. Так, добавление масляной кислоты в схемы ЭТ способствовало снижению риска этого побочного явления к концу 1-й недели лечения без статистической значимости (ОШ 0,454, 95% ДИ 0,161–1,278; $p=0,135$; $I^2=79,33\%$), однако при анализе результатов через 2 нед от начала ЭТ результаты приобретают статистическую достоверность (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,107–0,842; $p=0,022$; $I^2=80,29\%$).

Обсуждение

На сегодняшний день в клинической практике в качестве ЭТ инфекции *H. pylori* используется сочетание ингибиторов протонной помпы с антибактериальными препаратами [16]. Однако, как показывают последние крупные метаанализы, частота неэффективного лечения при использовании данной комбинации составляет около 25–30% [13, 14, 17]. Во многом это определено ростом количества резистентных штаммов микроорганизма в популяции [17, 41]. Помимо этого частота развития побочных явлений на фоне применения классических схем ЭТ высока и колеблется от 21 до 30%, что существенно негативно влияет на комплаентность пациентов лечению [15]. Учитывая отсутствие принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем эрадикации [17, 18]. Достаточно перспективным представляется включение масляной кислоты в состав схем ЭТ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что масляная кислота и ее производные способны ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма [30, 31]. В свою очередь, в некоторых клинических исследованиях отмечено, что сочетанное применение масляной кислоты со стандартной тройной схемой ЭТ приводит к повышению комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии [34, 35].

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 6 контролируемых исследований, продемонстрировал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 5,355, 95% ДИ 3,504–8,184; $p<0,001$), а также снижает риск развития диареи (ОШ 0,225, 95% ДИ 0,0923–0,549; $p=0,001$) и вздутия живота (ОШ 0,357, 95% ДИ 0,155–0,818; $p=0,015$) к концу 1-й недели лечения. Таким образом, по всей видимости, увеличение эффективности эрадикации *H. pylori* при включении в состав схем ЭТ масляной кислоты в

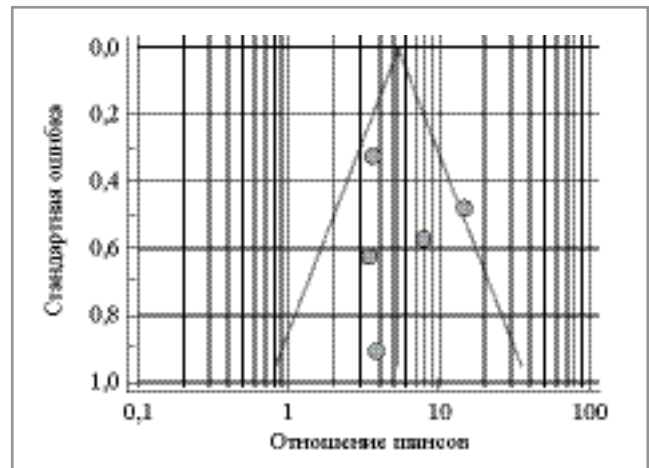


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения при оценке эффективности включения масляной кислоты в схемы ЭТ.

первую очередь обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии. Действительно, многими авторами отсутствие комплаентности рассматривается как главная причина неэффективности ЭТ при чувствительных к назначенным антибактериальным препаратам штаммах *H. pylori* [39, 42–44]. Вместе с тем тенденция к повышению этого показателя отмечена в ряде исследований при включении масляной кислоты в состав схем ЭТ, что коррелировало со снижением частоты побочных явлений [34, 35, 39, 40]. Важно отметить, что одним из ключевых механизмов развития диареи и ассоциированных проявлений (вздутие и дискомфорт в животе, флатуленция) на фоне антибактериальной терапии является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующих бактерий [39, 45]. Это еще раз актуализирует целесообразность применения масляной кислоты в рамках ЭТ.

Одним из частых побочных явлений ЭТ с применением кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами остается горечь во рту [18, 40]. Настоящий метаанализ показал, что добавление масляной кислоты в схемы ЭТ способствовало снижению риска горечи во рту к концу 2-й недели лечения (ОШ 0,3, 95% ДИ 0,107–0,842; $p=0,022$; $I^2=80,29\%$). Эффективность масляной кислоты в данном случае, по всей видимости, реализуется путем бутиратзависимой стимуляции выработки колоноцитами глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который, в свою очередь, способствует релаксации сфинктера Одди и снижению давления в полости двенадцатиперстной кишки, нормализуя функцию билиарной системы [40, 46, 47].

Отдельно стоит отметить, что во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, в качестве препарата масляной кислоты использовался Закофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты [48]. Такое взаимное потенцирование пребиотических эффектов осо-

бенно актуально, учитывая тот факт, что ЭТ приводит к дисбиотическим изменениям микробиома кишечника, уменьшая абсолютное количество представителей *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, а также бутиратпродуцирующих микроорганизмов [25, 26].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, включенные в анализ контролируемые исследования проведены только в двух странах (Италия и Россия). Помимо этого имеется гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различных ингибиторах протонной помпы, используемых в схемах ЭТ, а также в длительности проводимого лечения. Вместе с тем, учитывая достаточно гомогенный дизайн проанализированных исследований и однородность полученных авторами результатов, можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок.

Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы ЭТ инфекции *H. pylori* значимо увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением комплаентности пациентов лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin. Med.* 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
2. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. 2020.
3. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology.* 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
7. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676-82. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302240
8. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5903-11. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
9. Khan MY, Aslam A, Mihali AB, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in preventing metachronous gastric cancer and preneoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(6):686-94. doi: 10.1097/MEG.0000000000001740
10. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(4):605-15. doi: 10.1007/s11938-018-0209-8
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(3):94-9 (In Russ.)]. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31492>
12. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
13. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter Pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(2). pii: E543. doi: 10.3390/jcm9020543
14. Li B, Lan X, Wang L, et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Microb Pathog.* 2020;142:104075. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104075
15. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. Version 2. *BMJ.* 2015;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052
16. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases.* 2016;4(1):5-19. doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
17. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392
18. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
19. Kamiya S, Yonezawa H, Osaki T. Role of Probiotics in Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1149:243-55. doi: 10.1007/5584_2019_369
20. Ji J, Yang H. Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3). pii: E1136. doi: 10.3390/ijms21031136
21. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. Значение пробиотиков в рамках оптимизации эффективности и безопасности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Мед. совет.* 2020;5:9-16 [Andreev DN, Maev IV, Samsonov AA. The importance of probiotics in optimizing the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;5:9-16 (In Russ.)]. doi:10.21518/2079-701X-2020-5-9-16

22. Yu M, Zhang R, Ni P, et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223309. doi: 10.1371/journal.pone.0223309
23. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7-16. doi: 10.1007/s00431-018-3282-z
24. 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
25. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):66-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
26. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020:e12713. doi: 10.1111/hel.12713
27. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41. doi: 10.1111/1462-2920.13589
28. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835665fa
29. Cushing K, Alvarado DM, Ciorba MA. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(8):e108. doi: 10.1038/ctg.2015.34
30. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2012 Apr;61(Pt 4):582-9. doi: 10.1099/jmm.0.039040-0
31. Lo CY, Cheng HL, Hsu JL, et al. The antimicrobial activities of phenylbutyrates against *Helicobacter pylori*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2013;61(6):604-10. doi: 10.1248/cpb.c12-00857
32. Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec 21;11(47):7520-4. doi: 10.3748/wjg.v11.i47.7520
33. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol*. 2008;52(3):156-61. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00026.x
34. Авалуева Е., Сказыбаева Е., Бакулин И., Ситкин С. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического Нр-ассоциированного гастрита. *Врач*. 2018;29(12):9-13 [Avalueva E, Skazazayeva E, Bakulin I, Sitkin S. Increased compliance with eradication therapy of chronic Hp-associated gastritis. *Doctor*. 2018;29(12):9-13 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-12-02
35. Ильчишина Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования. *Лечащий врач*. 2019;5:71-5 [Ilchishina T.A. Compliance with the eradication of *Helicobacter pylori*: modern approaches to increasing commitment and the results of our own research. *Attending doctor*. 2019;5:71-5 (In Russ.)].
36. Nista EC, Candelli M, Finizio R, et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-*H. pylori* therapy: Preliminary data. *Digest Liver Dis*. 2006;38(S1):S72. doi: 10.1016/S1590-8658(06)80187-8
37. Буторова Л.И., Плавник Т.А., Кадникова Н.Г., Рекель С.Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2013;3:92-6 [Butorova LI, Plavnik TA, Kadnikova NG, Rekel SR. The importance of dysbiotic disorders of the colon in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastroduodenal zone. The role of prebiotics in increasing the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Attending doctor*. 2013;3:92-6 (In Russ.)].
38. Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии. *Врач*. 2019;5:40-6 [Sviridova T, Alekseev N, Olkhovik I, Astakhova A. The role of butyric acid and inulin in increasing the effectiveness and tolerance of eradication therapy. *Doctor*. 2019;5:40-6 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2019-05-07
39. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):64-9 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparison of clinical-metabolic efficacy of pre- and probiotics in the conducted optimized protocols of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000647
40. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. *Лечащий врач*. 2020;23(11) [Ardatskaya MD, Topchiiy TB, Butorova LI, et al. Improving the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy: focus on patient compliance and treatment safety. *Attending doctor*. 2020;23(11): (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.xx.xx.xxx
41. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-33. doi: 10.1111/apt.13497
42. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA, et al. Successful *Helicobacter pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(1):47-50. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00350.x
43. Maev IV, Andreev DN, Kucheryaviy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-40. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
44. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2013;6:62-72 [Maev IV, Kucheryaviy YA, Andreev DN. Causes of inefficiency of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Rus J Gastroenterol Hepatol*. 2013;23:62-72 (In Russ.)].
45. Li L, Zhou X, Xiao S, et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):139-46. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe
46. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem*. 2013 Aug 30;288(35):25088-97. doi: 10.1074/jbc.M113.452516
47. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res*. 2017;49(11):886-91. doi: 10.1055/s-0043-119089
48. Fu X, Liu Z, Zhu C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(Suppl.):S130-S152. doi: 10.1080/10408398.2018.1542587

Поступила 05.10.2020



OMNIDOCTOR.RU

Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С

В.А. Ковалева, Н.С. Жевнерова, Т.В. Антонова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние метаболических нарушений и уровня галектина-3 на прогрессию фиброза печени (ФП) при хроническом гепатите С (ХГС).

Материалы и методы. Обследованы 106 больных ХГС. Критерии исключения: возраст моложе 20 и старше 65 лет, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, наличие вредных привычек (алкоголизм, наркомания), признаки декомпенсированного цирроза печени. Лабораторное обследование (биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ с определением антител HCV-Ab, вирусная нагрузка) дополнили эластометрией печени (Fibroscan®) с оценкой фиброза (кПА, шкала METAVIR). Оценивали индекс массы тела Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), наличие абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР). Уровень инсулина и галектина-3 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У 45% пациентов выявлено повышение индекса массы тела, 44% – АО, 62% – ИР. В 75% АО определялось у пациентов с ФП F_3 – F_4 . ИР выявлена у 56,7% пациентов с фиброзом F_{0-1} . Установлены значимые корреляционные связи между уровнем галектина-3 и степенью ФП (в кПА) [$r=0,206$, $p=0,034$] и стадией ФП (по шкале METAVIR) [$r=0,247$, $p=0,01$]. Уровень галектина-3 при циррозе печени составил 6,32 (4,57; 9,64) нг/мл, что достоверно выше показателей при F_0 – 3,96 (1,45; 5,30) нг/мл ($p=0,002$) и F_1 – 3,85 (2,20; 5,83) нг/мл ($p=0,002$). Путем расчета специфичности и чувствительности для стадии F_4 ФП (ROC-кривая, уровень галектина-3 равен 5,21 нг/мл) установлен уровень специфичности 74,7%, чувствительность составила 74%.

Заключение. В исследовании авторы установили достоверную связь между признаками нарушения углеводно-липидного обмена и ФП, а также уровнем галектина-3 и стадией ФП. Обосновано прогностическое значение повышения уровня галектина-3 для прогнозирования цирротической стадии ФП.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, галектин-3

Для цитирования: Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В. Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 164–168. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200623

Disorders of carbohydrate-lipid metabolism and galectin-3 level as factors of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C

V.A. Kovaleva, N.S. Zhevnerova, T.V. Antonova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the effect of metabolic disorders and galectin-3 levels on the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C.

Materials and methods. 106 patients with HCV without decompensated liver cirrhosis were examined. Exclusion criteria: age younger than 20 and older than 65 years, diabetes, coronary heart disease, hypertension, alcoholism, drug addiction. Laboratory examination (biochemical blood test, enzyme immunoassay (ELISA) with determination of HCV-Ab antibodies, viral load) was supplemented with liver elastometry (Fibroscan®) with fibrosis assessment (kPa, METAVIR scale). The body mass index of Quetelet (kg/m^2), the presence of abdominal obesity, insulin resistance were evaluated. Serum levels of insulin and galectin-3 were determined by ELISA.

Results. In 45% of patients, an increase in ITM was revealed, in 44% – abdominal obesity, in 62% – insulin resistance. In 75% abdominal obesity was determined in patients with liver fibrosis F_3 – F_4 . Insulin resistance was found more often in patients with fibrosis F_{0-1} – 56.7%. Significant correlations between the level of galectin-3 and the degree of liver fibrosis (in kPa) [$r=0,206$, $p=0,034$], as well as the stage of liver fibrosis (on the METAVIR scale) [$r=0,247$, $p=0,01$] were obtained. The level of galectin-3 in liver cirrhosis was 6.32 (4.57; 9.64) ng/ml, which is significantly higher than in F_0 – 3.96 (1.45; 5.30) ng/ml ($p=0.002$) and F_1 – 3.85 (2.20; 5.83) ng/ml ($p=0.002$). By calculating the specificity and sensitivity of isolated for F_4 stage of liver fibrosis (ROC-curve, the level of galectin-3 is 5.21 ng/ml), the level of specificity of 74.7%, sensitivity of 74% was established.

Conclusion. We found a significant relationship between the disturbances of carbohydrate-lipid metabolism and liver fibrosis, the level of galectin-3 and fibrosis stage of the liver. The prognostic value of increasing the level of galectin-3 for predicting the cirrhotic stage of liver fibrosis is substantiated.

Keywords: chronic hepatitis C, liver fibrosis, abdominal obesity, insulin resistance, galectin-3

For citation: Kovaleva V.A., Zhevnerova N.S., Antonova T.V. Disorders of carbohydrate-lipid metabolism and galectin-3 level as factors of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (2): 164–168.

DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200623

АО – абдоминальное ожирение
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность

ФП – фиброз печени
ХГС – хронический гепатит С
HCV – вирус гепатита С

Введение

Фиброз как типовой патофизиологический процесс является продвинутой стадией многих хронических состояний и одной из значимых причин увеличения заболеваемости и смертности в мире [1]. Прогрессирующий фиброз с переходом в цирроз печени – главная проблема хронических вирусных гепатитов. В связи с этим активно изучаются новые генетические, серологические и гистологические показатели, влияющие на прогрессирование фиброза печени (ФП), которые могут обосновывать новые направления патогенетической терапии [2–5].

Основной инициатор возникновения и развития ФП при гепатите С – это вирус гепатита С (HCV), который при известных его особенностях вызывает медленно прогрессирующее воспаление и длительное субклиническое течение хронического гепатита С (ХГС), включая цирротическую стадию заболевания. При этом развитие патологического процесса является отражением развития и распространения (утяжеления) ФП. Таким образом, главный способ прекращения прогрессирования ФП (развития цирроза) – эффективная противовирусная терапия.

В то же время известно, что на течение гепатита С, в частности на темпы развития фиброза печеночной ткани, могут оказывать влияние различные факторы. Имеются убедительные доказательства влияния липидного профиля в крови и ткани печени, патологий углеводного обмена на течение ХГС. По-прежнему активно обсуждается влияние на прогрессирование ФП при ХГС инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета 2-го типа, абдоминального ожирения (АО) [6–8]. Косвенным подтверждением этому служит информация об успешной коррекции метформинем ИР у больных ХГС, которая способствовала повышению эффективности противовирусной терапии [9].

Одним из новых перспективных индикаторов фиброза является галектин-3, принимающий участие в инициации фиброгенеза различных тканей, в том числе печени [2, 3]. В частности показано, что галектин-3 принимает и активизирует продукцию коллагена и фибрина в печени клетками Купфера [10].

Известно, что галектин-3 практически не экспрессируется нормальными гепатоцитами, его сывороточный уровень значительно повышается при хроническом вирусном повреждении печени на фоне прогрессирования фиброза и развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что значительно реже встречается у больных хроническим гепатитом без выраженного фиброза [11, 12].

Фиброз как исход многих хронических воспалительных заболеваний печени определяет обоснованный интерес к возможностям медикаментозного регулирования этого процесса. Галектин-3 может оказаться ключом к разгадке механизмов управления хроническим воспалением и фиброгенезом и целью для создания антифибротических средств [13].

Таким образом, нарушения углеводно-липидного обмена и галектин-3 представляют интерес как факторы и маркеры прогрессирования ХГС.

Материалы и методы

В обследовании участвовали 44 мужчины и 62 женщины в возрасте от 20 до 65 лет (57% – моложе 40 лет).

Диагноз вирусного гепатита С подтвержден на основании обнаружения в крови пациентов маркеров вируса: HCV-Ab (методом иммуноферментного анализа), RNA-HCV (методом полимеразной цепной реакции) в совокупности с клинико-анамнестическими, биохимическими и инструментальными данными.

Результаты клинико-лабораторного обследования дополнили инструментальными данными: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и непрямая ультразвуковая эластометрия печени (Fibroscan®) с оценкой фиброза в кПа и по шкале METAVIR.

Для оценки определения нарушений углеводно-липидного обмена оценивали индекс массы тела (ИМТ) Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), АО (окружность талии ≥ 80 см у женщин), ИР (индекс резистентности НОМА-ИР $\geq 2,77$).

Уровень сывороточных инсулина и галектина-3 определяли методом иммуноферментного анализа [наборы реактивов DRG Insulin ELISA (EIA-2935) и Human Galectin-3 Platinum ELISA (США)]. Полученные результаты сопоставили с показателями у 22 относительно здоровых лиц, по полу и возрасту соответствующих больным ХГС.

Критерии исключения: наличие у пациентов декомпенсированного цирроза печени (класс С по Чайлдсу–Пью, 1973), наличие других хронических заболеваний печени, потребление гепатотоксичных препаратов, возраст старше 65 лет, а также тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, алкоголизм, наркомания).

Результаты

Отбор больных проводился по случайному признаку и составил типичную группу пациентов с ХГС при отсутствии или скудных клинических проявлениях и с разной продолжительностью от предполагаемого момента инфицирования. Больных обследовали при первичной диагностике ХГС. Как правило, поводом для обследования служили результаты скрининга анти-HCV в крови. Из лабораторных показателей наиболее часто выявляли незначительное повышение в крови активности аланинаминотрансферазы – в среднем 53,5 Ед/л (40,7; 125,4), однако у 34% пациентов показатель не превышал нормальный уровень. При этом независимо от продолжительности заболевания вирусная нагрузка колебалась от менее 500 000 МЕ/мл до более 1 000 000 МЕ/мл.

Наличие и степень выраженности ФП также существенно различались. Следует отметить, что у большинства обследованных пациентов фиброз не выявлялся или был минимально выражен, соответственно, F₀ по шкале

Сведения об авторах:

Жевнерова Наталья Сахиевна – к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0001-7231-8980

Антонова Тамара Васильевна – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-1784-6235

Контактная информация:

Ковалева Валерия Александровна – ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(812)338-70-58; e-mail: infection@spmu.rssi.ru; ORCID: 0000-0002-4195-8368

METAVIR у 33% пациентов и F_1 – в 23% случаев. Вместе с тем у 34% пациентов диагностированы выраженный фиброз (F_3) и цирроз печени (F_4). Стадия ФП не коррелировала с продолжительностью заболевания.

С целью выявления метаболических нарушений у больных ХГС мы провели анализ таких показателей, как АО, ИР, избыточная масса тела, и сопоставили их со степенью ФП.

При объективном осмотре выявлены следующие нарушения углеводно-липидного обмена: у 45% пациентов ИМТ отмечен выше нормы, у 44% – определялась АО, у большинства больных (62%) диагностирована ИР.

Для определения частоты выявления нарушений углеводно-липидного обмена на разных стадиях ХГС мы выделили группу пациентов с отсутствием или минимально выраженным ФП и сравнили с пациентами с тяжелым ФП и циррозом печени. В этих группах мы сравнили частоту выявления АО, повышения ИМТ и наличия ИР (рис. 1).

Как видно на рис. 1, АО встречалось в 2 раза чаще при выраженном ФП и циррозе печени (75%) в сравнении с пациентами с начальными стадиями формирования фиброза (36,5%). Различий в частоте избыточной массы тела у пациентов сравниваемых групп не обнаружено. При этом ИР выявлена чаще у пациентов с минимальным ФП (F_{0-1}) – 56,7% в сравнении с тяжелым ФП и циррозом печени (F_3-F_4) – 22% случаев, что подтверждает ее значение в инициации метаболических нарушений.

При исследовании уровня галектина-3 обнаружено его повышение у 75,5% обследованных больных ХГС: средний уровень составил 3,78 (2,18; 5,34) нг/мл; в группе условно здоровых лиц этот показатель – 2,33 (1,8; 2,85) нг/мл ($p=0,0001$).

Медиана значения уровня галектина-3 отличалась в группах пациентов, разделенных по стадиям ФП (рис. 2).

Определяется тенденция к повышению уровня галектина-3 в крови у пациентов на фоне выраженного ФП (F_{3-4}) в сравнении со слабо выраженным фиброзом (F_{0-1}). Как видно на рис. 2, максимальных значений уровень галектина-3 достигает при фиброзе F_4 (циррозе печени).

Выявлена значимая корреляционная связь уровня галектина-3 и степени ФП в кПа ($r=0,206$, $p=0,034$), а также

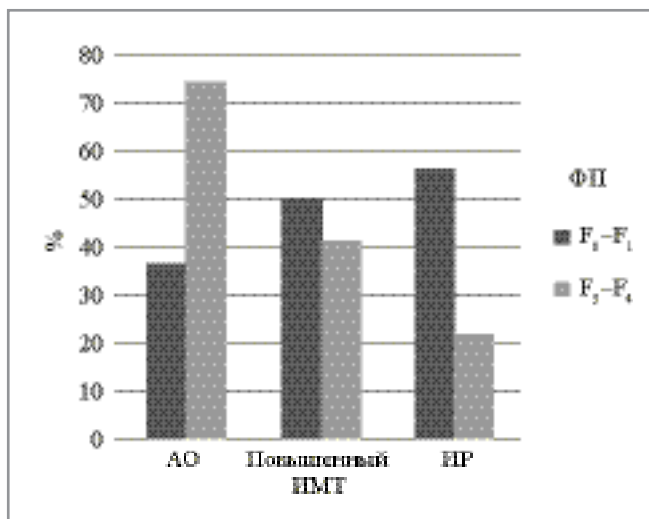


Рис. 1. Частота выявления признаков нарушения углеводно-липидного обмена у больных ХГС на разных стадиях ФП.

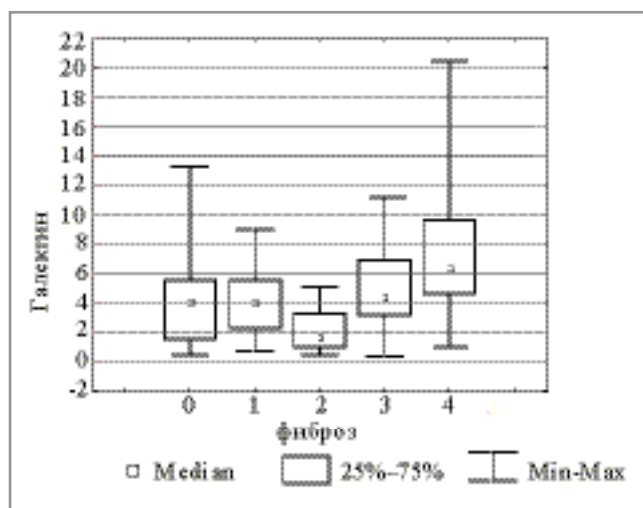


Рис. 2. Средний уровень галектина-3 в крови (нг/мл) больных ХГС с разными стадиями ФП.

между уровнями галектина-3 и стадиями ФП по шкале METAVIR ($r=0,247$, $p=0,01$).

Как видно из данных табл. 1, при рассмотрении ФП как количественной переменной между данной величиной и уровнем галектина-3 выявлены достоверные связи.

На стадию ФП (по METAVIR) уровень галектина-3 ($p=0,0003$) имеет более значимое влияние по сравнению с уровнем аланинаминотрансферазы ($p=0,7648$), что показано путем применения непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Средний уровень галектина-3 при циррозе печени составил 6,32 (4,57; 9,64) нг/мл, что достоверно выше показателей при F_0 – 3,96 (1,45; 5,30) нг/мл ($p=0,002$) и F_1 – 3,85 (2,20; 5,83) нг/мл ($p=0,002$), при F_3 4,22 (2,05; 7,24) нг/мл имеет лишь тенденцию к более высокому уровню ($p>0,05$).

Путем проведения post-hoc-анализа выявлено значимое влияние уровня галектина-3 в крови больных ХГС на цирротическую стадию ФП (F_4); табл. 2.

На рис. 3 черной точкой отмечены значения чувствительности (64%) и специфичности (69%) при уровне галектина-3, равном 4,79 нг/мл. Такой уровень галектина, предсказанный регрессионной прямой, соответствует плотности ФП, равной 9,0 кПа (F_3-F_4).

Следовательно, прогнозирование стадий ФП F_3-F_4 по уровню галектина-3 в крови не является точным.

Таблица 1. Результаты оценки степени связи между уровнем галектина-3 в крови и выраженностью ФП (корреляция Спирмена)

Переменные	Галектин-3, нг/мл	Фиброз, кПа	Стадия фиброза (по METAVIR)
Галектин-3, нг/мл	1,000 000	0,206 373*	0,247 377*
Фиброз, кПа	0,206 373*	1,000 000	0,937 874*
Стадия фиброза (по METAVIR)	0,247 377*	0,937 874*	1,000 000

*Значимые корреляции, $p<0,05$.

Таблица 2. Различия уровня галектина-3 на разных стадиях ФП (тест Краскела–Уоллиса)

Зависимая переменная галектин-3	Независимая переменная (стадия фиброза по METAVIR)				
	0	1	2	3	4
	R: 49,556	R: 48,458	R: 26,150	R: 52,22	R: 73,796
0		1,000 000	0,331 888	1,000 000	0,019 543*
1	1,000 000		0,538 706	1,000 000	0,033 057*
2	0,331 888	0,538 706		0,649 313	0,000 283*
3	1,000 000	1,000 000	0,649 313		0,682 759
4	0,019 543*	0,033 057*	0,000 283*	0,682759	

*Значимые корреляции, $p=0,0003$.

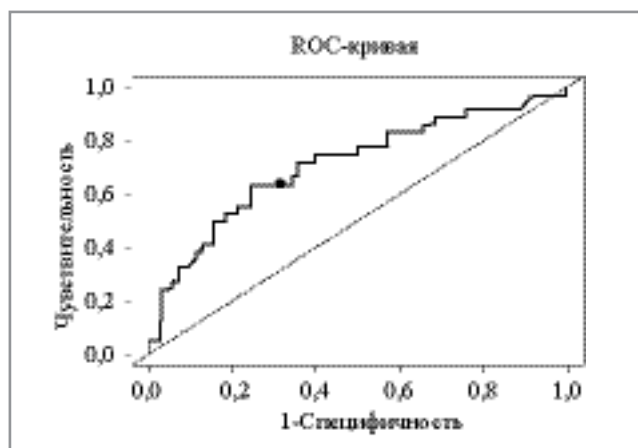


Рис. 3. РОС-кривая зависимости чувствительности и специфичности установления выраженности ФП от уровня галектина-3 (более или менее 4,79 нг/мл).

Однако после проведения тех же расчетов изолированно при уровне галектина-3, равном 5,21 нг/мл, что соответствует F4 стадии ФП, уровень специфичности составил 74,7%, а уровень чувствительности – 74% (рис. 4). Это делает возможным прогнозирование цирротической стадии ФП, используя данное пороговое значение галектина-3.

Обсуждение

Прогрессирование ХГС, стадии его развития определяются степенью выраженности ФП. Цирроз печени ассоциирован с неблагоприятным исходом заболевания, риском развития гепатокарциномы.

В результате проведения многофакторного анализа выявлена достоверная связь между ФП и такими показателями, как признаки нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 в сыворотке крови. Установлена достоверная связь стадии ФП и уровня галектина-3 в крови больных ХГС.

Обоснована возможность прогностического использования значения уровня галектина-3 в крови больных ХГС для выявления цирротической стадии ФП, что в литературе подтверждено и в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Этот неинвазивный маркер ФП может быть использован для контроля за эффективностью противови-

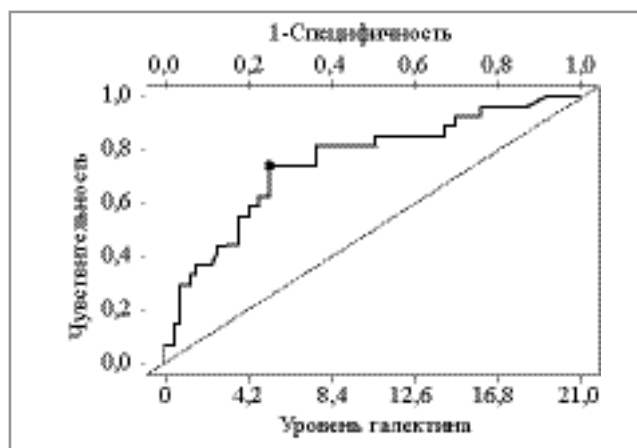


Рис. 4. РОС-кривая зависимости чувствительности и специфичности установления выраженности ФП (F₄) от уровня галектина-3 в крови (более 5,21 нг/мл).

русной терапии, мониторинга в период диспансерного наблюдения за пациентами с ХГС.

Заключение

В исследовании показано влияние галектина-3 и нарушений углеводно-липидного обмена на развитие ФП при ХГС. Галектин-3, АО, избыточная масса тела, ИР оказывают влияние на процесс фиброобразования печеночной ткани, являясь независимыми друг от друга факторами. Это положение обосновывает возможности патогенетической терапии, направленной как на коррекцию углеводно-липидного обмена, так и ограничения фиброгенного влияния галектина-3. В эксперименте показано, что применение ингибиторов галектина-3 приводит не только к деградации коллагена и обратному развитию фиброза печеночной ткани при индуцированном циррозе у мышей, но и к снижению давления в портальной вене [15]. Эти препараты могут найти применение у пациентов с противопоказаниями для противовирусной терапии или в случаях с продвинутыми стадиями фиброза как ассистирующая терапия в сочетании с противовирусными средствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199-210. doi: 10.1002/path.2277
2. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Molecular Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379
3. Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В. Уровень галектина-3 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии.* 2016;8(2):85-91 [Kovaleva VA, Zhevnerova NS, Antonova TV. The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C. *Journal Infectology.* 2016;8(2):85-91 (In Russ.)].
4. Moon H-W, Park M, Hur M, et al. Usefulness of Enhanced Liver Fibrosis, Glycosylation Isomer of Mac-2 Binding Protein, Galectin-3, and Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Liver Diseases. *Ann Lab Med.* 2018;38(4):331-3. doi: 10.3343/alm.2018.38.4.331
5. Uluca Ü, Şen V, Ece A, et al. Serum galectin-3 levels in children with chronic hepatitis B infection and inactive hepatitis B carriers. *Med Sci Monit.* 2015;21:1376-80. doi: 10.12659/MSM.894035
6. Антонова Т.В., Романова М.А., Сергеева Е.Г. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом. *Журн. инфектологии.* 2011;3(3):91-6 [Antonova TV, Romanova MA, Sergeeva EG. Chronic hepatitis C in patients with metabolic syndrome. *J Inf.* 2011;3(3):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-3-91-96
7. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Цветковская Т.Н. Роль ожирения в развитии метаболических нарушений, прогрессировании фиброза печени и исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016;1:22-31 [Tkachenko LI, Maleev VV, Tsvetkovskaya TN. The role of obesity in the development of metabolic disorders, the progression of liver fibrosis and the outcomes of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy.* 2016;1:22-31 (In Russ.)].
8. Cobbold JF, Cox IJ, et al. Lipid profiling of pre-treatment liver biopsy tissue predicts sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2012;42(7):714-20. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00975.x
9. Алескерова А.И., Агаева Г.Ш. Инсулинорезистентность и его коррекция у пациентов с хроническим гепатитом С, находящихся на лечении ДАА. Материалы XXIV ежегодного международного конгресса «Гепатология сегодня». 29–31 марта 2019 г. Москва. С. 10 [Aleskerova A.I., Agaeva G.Sh. Insulin resistance and its correction in patients with chronic hepatitis C who are treated with AAD. Materials of the XXIV Annual International Congress «Hepatology Today». March 29–31, 2019. Moscow. P. 10 (In Russ.)].
10. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209-18. doi: 10.1172/JCI24282
11. Ulu M, Alacacioglu A, Yuksel E, et al. Prognostic significance of serum galectin-3 levels in patients with hepatocellular cancer and chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol.* 2015;21(1):47-50. doi: 10.4103/1319-3767.151228
12. Bacigalupo ML, Manzi M, Rabinovich GA, Troncoso MF. Hierarchical and selective roles of galectins in hepatocarcinogenesis, liver fibrosis and inflammation of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8831-49. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8831
13. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41:599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311
14. Traber PG, Chou H, Zomer E, et al. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS ONE.* 2013;8:e75361. doi: 10.1371/journal.pone.0075361
15. Weber SN, Wasmuth HE. Liver fibrosis: from animal models to mapping of human risk variants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):635-46. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.013.

Поступила 19.07.2019



OMNIDOCTOR.RU

Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Резюме

Цель. Изучить основные метаболические функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и оценить взаимосвязь этих нарушений с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. В верификации диагноза использовались ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы и данные теста FibroMax. Проводилось исследование показателей липидного, углеводного, белкового, пигментного, минерального обмена и обмена ферментов в крови. СИБР изучали по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой с помощью анализатора «ЛактофаН2».

Результаты. У пациентов с НАЖБП выявлено значимое увеличение общего холестерина (медиана 5,9 ммоль/л против 5,0 ммоль/л, $p=0,000013$), триглицеридов (1,35 г/л против 0,9 г/л, $p=0,014$), глюкозы (5,65 ммоль/л против 5,1 ммоль/л, $p=0,000001$) сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. Обнаружены увеличение общего белка и тенденция к снижению альбумина, увеличение натрия и кальция в сыворотке крови. У пациентов с НАЖБП имеет место значимое увеличение маркеров цитолиза и холестаза по сравнению с контрольной группой. СИБР выявлен в 72% случаев, при этом у 50% пациентов нарушена функция илеоцекального клапана, у 19,4% – замедлена моторика желудочно-кишечного тракта или имеет место дисбиоз толстой кишки. При проведении корреляционного анализа выявлены положительные связи между СИБР, с одной стороны, и глюкозой ($r=0,83$, $p<0,05$), общим белком ($r=0,35$, $p<0,05$), кальцием ($r=0,5$, $p<0,05$) – с другой; отрицательная связь между СИБР и альбумином ($r=-0,8$, $p<0,05$). При этом выявлена положительная связь между СИБР и приростом гликемии после нагрузки глюкозой, т.е. всасыванием в тонкой кишке.

Заключение. Установленные нарушения метаболических функций печени при НАЖБП тесно связаны с СИБР.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста, метаболические нарушения

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 169–173. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200622

The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. To study the basic metabolic functions of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease and to assess the relationship of these disorders with the bacterial overgrowth syndrome.

Materials and methods. 50 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis were examined. In the verification of the diagnosis, hepatobiliary system ultrasound and FibroMax test data were used. A study was conducted of indicators of lipid, carbohydrate, protein, pigment, mineral metabolism and the exchange of enzymes in the blood. The bacterial overgrowth syndrome was studied by the results of a hydrogen breath test with lactulose using a LactofaH2 analyzer.

Results. Patients with non-alcoholic fatty liver disease showed a significant increase in total cholesterol (median 5.9 mmol/l vs 5.0 mmol/l, $p=0.000013$), triglycerides (1.35 g/l vs 0.9 g/l, $p=0.014$), glucose (5.65 mmol/l against 5.1 mmol/l, $p=0.000001$) of blood serum compared with the control group. An increase in total protein and a tendency to decrease in albumin, an increase in serum sodium and calcium were detected. In patients with non-alcoholic fatty liver disease there is a significant increase in the markers of cytolysis and cholestasis compared with the control group. The bacterial overgrowth syndrome was detected in 72% of cases, with ileocecal valve function impaired in 50% of patients, gastrointestinal motility slowed down, or colon dysbiosis occurred. A correlation analysis revealed positive relationships between the bacterial overgrowth syndrome on the one hand and glucose ($r=0.83$, $p<0.05$), total protein ($r=0.35$, $p<0.05$), calcium ($r=0.5$, $p<0.05$) on the other hand; negative relationship between the bacterial overgrowth syndrome and albumin ($r=-0.8$, $p<0.05$). In this case, a positive relationship between the bacterial overgrowth syndrome and the increase in glycemia after glucose loading, that is, absorption in the small intestine, was revealed.

Conclusion. The established violations of the metabolic functions of the liver with non-alcoholic fatty liver disease are closely related to the bacterial overgrowth syndrome.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, bacterial overgrowth syndrome, metabolic disorders

For citation: Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P. The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 169–173. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200622

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПТИ – протромбиновый индекс
 СИБР – синдром избыточного бактериального роста
 ТГ – триглицериды
 ХС – холестерин
 ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических диффузных заболеваний печени [1–3]. При НАЖБП имеют место нарушения метаболических процессов, в частности липидного и углеводного обмена, что является как причиной, так и следствием НАЖБП; при стеатозе печени страдает белковый обмен [4]. Выявляемые метаболические нарушения при НАЖБП многие исследователи связывают с инсулинорезистентностью, липотоксичностью, оксидативным стрессом [5]. Вместе с тем не у всех пациентов, страдающих НАЖБП, обязательно отмечается инсулинорезистентность, как, например, у лиц, в генотипе которых присутствуют мутации генов PNPLA3, TM6SF2, что подтверждает генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания [6, 7].

В последнее время большой интерес вызывает изучение роли тонкой кишки в нарушении метаболических процессов, так как тонкая кишка является одним из центральных органов в регуляции обмена веществ [8, 9]. Здесь происходят гидролиз и резорбция пищевых веществ, находящиеся в определенной зависимости от кишечной микрофлоры [10–12]. Однако эти вопросы, имеющие теоретическое и практическое значение, остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучение основных метаболических функций печени у пациентов с НАЖБП и оценка сопряженности этих нарушений с полостным избыточным бактериальным ростом.

Материалы и методы

Верификация НАЖБП осуществлялась по результатам ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на аппарате SONIX OP (Канада). Исключение фиброза печени проводилось с помощью теста FibroMax (FM) и эластографии печени на анализаторе AIXPLORER (Франция). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: поражения печени другой этиологии (вирусной, алкогольной, аутоиммунной, лекарственной), гепатит, фиброз и цирроз печени, беременность и лактация, эндокринные заболевания, наличие опухолей любой локализации, психических расстройств, хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации.

Липидный обмен у пациентов оценивали по содержанию общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови на анализаторе FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия). Углеводный обмен изучали по концентрации

глюкозы в сыворотке крови на анализаторе Huma Star 600 (Германия) и результатам глюкозотолерантного теста. Глюкозотолерантный тест проводили следующим образом: сначала натощак оценивали уровень глюкозы в капиллярной крови, затем пациенты принимали внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды, далее гликемия определялась повторно через 30, 60 и 120 мин. Для определения глюкозы в капиллярной крови использовали глюкометр Accu-Chek Актив и тест-полоски. Белковый обмен оценивали по концентрации общего белка и альбуминов в сыворотке крови, используя стандартный набор реагентов на анализаторе FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия). Протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген исследовали с помощью прибора-коагулометра Cormay KG-4 (Польша). Содержание билирубина в сыворотке крови изучали, используя анализатор Huma Star 600 (Германия). Минеральный обмен включал определение натрия, калия, кальция в сыворотке крови с помощью анализатора Isoline. Уровень ферментов (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, γ-глутамилтранспептидаза – ГГТП) исследовали на анализаторе компании LabSystems (Финляндия).

Состояние кишечной микрофлоры оценивали по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, выполненного с помощью анализатора «ЛактофаН2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия). Дыхательный тест проводили следующим образом: сначала натощак исследовали уровень водорода в выдыхаемом воздухе, затем пациенты принимали внутрь 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды, далее концентрация водорода определялась повторно через каждые 20 мин в течение 100 мин. Степень тяжести синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) устанавливалась по приросту концентрации водорода ранее 60-й минуты исследования по отношению к исходному значению: 1-я степень – от 10 до 50 ppm, 2-я степень – от 50 до 100 ppm, 3-я степень – более 100 ppm [1].

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы, которая состояла из 55 человек в возрасте от 18 до 60 лет без заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение отличалось от нормального. В связи с отсутствием нормального распределения для подсчетов выбраны непараметрические методы. Данные исследования представлены в виде медианы (Median) и

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Контактная информация:

Лукашевич Анна Павловна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. Тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

межквартильного размаха (25–75-й перцентиль), минимальных и максимальных значений (min и max). Статистическая значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни, между зависимыми группами – с применением критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p)<0,05.

Результаты

Обследованы 50 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени в возрасте от 18 до 60 лет, медиана возраста составила 50 лет (45; 55). Среди обследованных мужчин – 14 (28%), женщин – 36 (72%).

Результаты исследований метаболических показателей у пациентов с НАЖБП представлены в **табл. 1**. При исследовании липидного обмена выявлено значимое увеличение общего ХС и ТГ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. У пациентов с НАЖБП отмечено увеличение базального уровня глюкозы сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. По результатам глюкозотолерантного теста выявлены усиление всасывания глюкозы по сравнению с контрольной группой у 18 (36%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам – у 30 (60%).

У пациентов с НАЖБП определены увеличение общего белка сыворотки крови по сравнению с контрольной группой и тенденция к снижению альбумина. У больных наблюдается незначительное увеличение ПТИ, фибриногена и общего билирубина в сыворотке крови. При НАЖБП выявлено значимое увеличение натрия и кальция в сыворотке крови и отмечено незначимое повышение калия по сравнению с группой контроля.

Как показано в **табл. 2**, у пациентов с НАЖБП имеет место значимое увеличение маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (ГГТП) по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП приведены в **табл. 3**. По данным критерия Вилкоксона между исследованием на 0 и 20-й минутах выявлен значимый прирост концентрации водорода ($T=3,00$; $Z=2,82$; $p=0,0047$), критерий Вилкоксона между исследованием на 0 и 40-й минутах ($T=4,5$; $Z=2,34$; $p=0,019$) также указывает на значимый прирост содержания водорода в выдыхаемом воздухе, что свидетельствует о наличии СИБР у пациентов с НАЖБП. По сравнению с контрольной группой у пациентов с НАЖБП выявлено значимое увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 40 и 60-й минутах исследования. Среди всех обследованных пациентов СИБР выявлен в 36 (72%) случаях. При этом у 18 (50%) пациентов отмечен непрерывный рост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (имеет место нарушение функции илеоцекального клапана), у 11 (30,6%) – рост с последующим снижением (функция илеоцекального клапана сохранена), у 7 (19,4%) – прироста концентрации водорода не произошло за все время исследования (имеет место дефицит бактерий, расщепляющих лактулозу, либо замедлена моторика ЖКТ). При оценке степени тяжести СИБР 1-й степени установлен у 18 (62,1%), 2-й степени – у 7 (24,1%), 3-й степени – у 4 (13,8%) пациентов соответственно.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлены положительные связи между СИБР и глюкозой ($r=0,83$, $p<0,05$), СИБР и общим белком ($r=0,35$, $p<0,05$), СИБР и кальцием ($r=0,5$, $p<0,05$) и сильная отрицательная связь между СИБР и альбумином ($r=-0,8$, $p<0,05$) сыворотки крови. При этом выявлены положительные связи между СИБР и всасыванием в тонкой кишке на 30 и 60-й минутах исследования ($r=0,27$ и $0,39$, $p<0,05$ соответственно).

Таблица 1. Метаболические показатели у пациентов с НАЖБП

Показатели	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
ХС, ммоль/л	5,9	5,0	3,9	3,4	8,7	6,2	5,0–6,9	4,5–5,3	0,000013
ТГ, г/л	1,35	0,9	0,52	0,75	4,29	1,8	0,9–1,66	0,85–0,92	0,014
Глюкоза, ммоль/л	5,65	5,1	3,42	3,63	6,4	6,0	5,19–6,29	4,9–5,2	0,000001
Общий белок, г/л	72,0	65,4	63	62,4	87	79	70,0–77,0	65,3–67,3	0,000001
Альбумины, %	42,7	46,5	32,4	36,6	52	56,8	39,3–47,3	42,7–48,6	0,1
ПТИ, %	103,0	98	89	96	108	103	97,0–106,0	96,0–103,0	0,44
Фибриноген, г/л	3,0	2,5	1,8	2,25	4,25	3,25	2,7–3,5	2,25–3,0	0,25
Билирубин, мкмоль/л	10,7	9,85	4,4	6,93	33,17	17,6	8,5–13,25	9,4–10,4	0,18
Калий	4,3	4,15	3,4	3,9	5,2	4,7	4,1–4,7	4,05–4,45	0,38
Натрий	144,0	139	139,0	137,0	147,0	141,0	141,0–145	138,0–140,0	0,00025
Кальций	2,24	2,03	2,0	1,98	3,2	2,22	2,08–2,37	2,0–2,18	0,027

Таблица 2. Обмен ферментов у пациентов с НАЖБП

Показатель, ед/л	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
АЛТ	23	16,5	9	9	38	28	17–29	16–18	0,0014
АСТ	23	18	14	15	40	32	20–27	17–21	0,00056
ЩФ	154	164	41	85	336	222	97–207	163–171	0,53
ГГТП	30,5	25	8	5	162	31	20–47	23–27	0,0041

Таблица 3. Результаты исследования кишечной микрофлоры по данным концентрации водорода (ppm) в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП

Время исследования, мин	Медиана		Min		Max		25–75-й перцентиль		P
	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	пациенты с НАЖБП	контрольная группа	
0 (натощак)	5	4	1	1	29	8	3–11	2–5	0,52
20	7	4	2	2	31	14	5–12	4–8	0,08
40	19	4	3	2	113	14	5–54	3–9	0,0019
60	35	13	2	3	177	24	11–70	6–18	0,048
80	58	30,5	2	12	182	51	19–96	26–46	0,08
100	69	42,5	2	18	205	70	39–95	37–58	0,051

Обсуждение

По данным настоящего исследования, у большинства больных НАЖБП наблюдается нарушение основных метаболических функций печени. Естественно, ожирение гепатоцитов приводит не только к прогрессированию НАЖБП, но и в последующем к формированию гипер- и дислипидемии. Согласно данным литературы, НАЖБП часто сочетается с нарушениями углеводного обмена [11], что согласуется с результатами наших исследований. Усиление всасывания глюкозы у пациентов с НАЖБП может быть связано с увеличением проницаемости кишечного эпителия, что, возможно, обусловлено воздействием патогенных и условно-патогенных микроорганизмов тонкой кишки на барьерную функцию кишечника [13]. Кроме того, по литературным данным, СИБР может приводить к избирательному увеличению транспорта и других веществ через кишечную стенку [14–16]. С этим фактом можно связать показанное нами повышение уровней натрия и кальция в крови у пациентов с НАЖБП.

Появление диспротеинемии может быть обусловлено снижением синтеза альбуминов из-за воспалительного процесса в печени, подтвержденного нами увеличением АЛТ и АСТ уже на ранней стадии НАЖБП. Изменения белкового метаболизма в печени, возможно, связаны и с СИБР. С помощью корреляционных исследований нами показана сопряженность СИБР и показателей общего белка и альбуминов.

При исследовании кишечной микрофлоры у пациентов с НАЖБП СИБР выявлен в 36 (72%) случаях. Наши данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, согласно которым у больных стеатогепатитом СИБР встречается чаще, чем в среднем в популяции, и колеблется в пределах от 50 до 77,8% [11, 17, 18].

Причины, приводящие к развитию СИБР при НАЖБП, до конца не известны. В последнее время появилась инфор-

мация, свидетельствующая о снижении моторики ЖКТ у пациентов, страдающих НАЖБП. Так, отмечено, что скорость ороцекального транзита у пациентов с НАЖБП замедлена в 22% случаев [19]. По нашим данным, при стеатозе печени моторика ЖКТ замедлена в 19,4% случаев. В формировании и прогрессировании СИБР важное значение имеет нарушение функций илеоцекального клапана, поскольку в этом случае фекальная микрофлора ретроградно колонизирует тонкую кишку [20].

Качественные и количественные нарушения состава микробиоты рассматриваются в качестве индуктора стимулированной фактором некроза опухоли α воспалительной реакции в печени [13, 18, 21]. Предполагается несколько механизмов, посредством которых СИБР может способствовать прогрессированию НАЖБП: избыточное поступление в кровоток бактериальных эндотоксинов (липополисахарида, пептидогликанов, липотейхоевой кислоты, бактериального флагеллина, неметильных фрагментов бактериальной ДНК), повышение проницаемости кишечной стенки, а также увеличение выработки эндогенного этанола [11].

Заключение

В представленном исследовании продемонстрированы особенности нарушений липидного, углеводного, белкового и электролитного обмена у пациентов на ранней стадии НАЖБП. У 72% пациентов выявлен СИБР, при этом у 50% он обусловлен нарушением функции илеоцекального клапана, у 19,4% – замедлением моторики ЖКТ или дисбиозом толстой кишки. Показано, что установленные нарушения метаболических функций печени при НАЖБП тесно связаны с СИБР в кишечнике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4:92-7 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiiy TB. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2018;4:92-7 (In Russ.)].
2. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8):4-10. [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped' VI, et al. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10
3. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В., Ларина Н.А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8):23-8. [Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV, Larina NA. Inflammation and insulin resistance in the progression of early forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28
4. Сучкова Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе у больных с сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;8:26-9 [Suchkova EV. The functional state of the hepatobiliary system in non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;8:26-9 (In Russ.)].
5. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;2(66):219-22 [Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DYU, Dorokhov GYU. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2019;2(66):219-22 (In Russ.)].
6. Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, et al. Genetic variation in PNP-LA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):104-11. doi: 10.3945/ajcn.111.012369
7. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2014;46(4):352-6. doi: 10.1038/ng.2901
8. Парфенов А.И. Энтерология. М.: МИА, 2009 [Parfenov AI. Enterologiya. M.: MIA, 2009 (In Russ.)].
9. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:26-9 [Vakhrushev YaM, Lyapina MV. Clinical and functional characteristics of small intestine in the metabolic syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;9:26-9 (In Russ.)].
10. Джулай Г.С., Щелоченков С.В. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журн.* 2015;14(3):36-41 [Dzhulay GS, Schelochenkov SV. Gastrointestinal microbiota in development of non-alcoholic fatty liver disease (literature review). *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal*. 2015;14(3):36-41 (In Russ.)].
11. Филатова И.А., Козлова Н.М., Тирикова О.В. и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;4(22):104-8 [Filatova IA, Kozlova NM, Tiricova OV, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Dnevnik Kazanskoy medicinskoy shkoly*. 2018;4(22):104-8 (In Russ.)].
12. Матальгина О.А. Питание – кишечная микробиота – сердечно-сосудистые заболевания. *Новое измерение. Медицина: теория и практика*. 2019;4(1):271-6 [Matalygina OA. Nutrition – intestinal microbiota – cardiovascular diseases. *A new dimensionnull. Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):271-6 (In Russ.)].
13. Козлова И.В., Лаптева Е.А., Лекарева Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечника: взаимосвязи и взаимовлияния. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;138(2):86-91 [Kozlova IV, Lapteva EA, Lekareva LI. Nonalcoholic fatty liver disease and colon: the relationship and interaction. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;138(2):86-91 (In Russ.)].
14. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the levels of Tauro- β -muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metabolism*. 2013;368(1-2):17-29. doi: 10.1061/j.cmet.2013.01.003
15. Li F, Jiang CT, Krauze KW, et al. Microbiome remodeling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signaling and decreased obesity. *Nature Communications*. 2013;4:2384. doi: 10.1038/ncomms.3384
16. Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Seminars in Liver Disease*. 2013;33(4):330-42. doi: 10.1055/s-0033-1358520
17. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009 [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevareniya. Moscow: Anaharsis, 2009 (In Russ.)].
18. Масленников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):84-90 [Maslennikov RV, Evsyutina YuV. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acids and Intestinal Microbiota. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(4):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90
19. Федосыина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009;19(6):73-81 [Fedosyina YeA, Zharkova MS, Maevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2009;19(6):73-81 (In Russ.)].
20. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
21. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;2:76-85 [Plotnikova EYu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;2:76-85 (In Russ.)].

Поступила 19.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Значение фактора роста фибробластов 19 в патогенезе хологенной диареи у пациентов, перенесших холецистэктомию

Л.Х. Индейкина^{1,2}, Е.А. Сабельникова¹, Г.Г. Варванина¹, С.Ю. Сильвестрова¹, А.В. Смирнова^{1,3}, Л.М. Крумс¹, А.А. Вязникова¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Возникновение хронической диареи после холецистэктомии (ХЭ) описывают многие исследователи. Однако механизмы ее развития до конца не известны. Предполагается, что значительную роль в ее развитии играет нарушение регуляции всасывания желчных кислот (ЖК) в подвздошной кишке.

Цель. Определить роль фактора роста фибробластов 19 (FGF19) в сыворотке крови и ЖК в кале в патогенезе хологенной диареи (ХД) у пациентов, перенесших ХЭ.

Материалы и методы. Обследованы больные в различные сроки после перенесенной ХЭ: 30 больных с хронической диареей, появившейся после ХЭ (1-я группа), и 31 пациент с нормальным стулом (2-я группа). У всех пациентов исследовали концентрацию FGF19 в сыворотке крови и суточную экскрецию ЖК с калом. Группу контроля составили 28 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных 1-й группы обнаружены более низкие концентрации FGF19 в сыворотке крови – 86,2 нг/мл (67,8; 117,8) по сравнению со 2-й группой – 259 нг/мл (170,6; 318,8), $p < 0,001$. Потери ЖК с калом у пациентов 1-й группы составили 657,4 мг/сут (524,6; 830,1) и в среднем в 2 раза превышали показатели 2-й группы и группы контроля. Установлена обратная корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 и содержанием ЖК в кале, указывающая на связь между низкой концентрацией FGF19 и мальабсорбцией ЖК.

Заключение. Одной из возможных причин ХД у больных, перенесших ХЭ, являются низкий уровень FGF19 в сыворотке крови и высокое содержание ЖК в кале. Полученные результаты свидетельствуют о приоритетной роли FGF19 в развитии ХД, которая может рассматриваться как один из вариантов постхолецистэктомического синдрома.

Ключевые слова: желчные кислоты, фактор роста фибробластов 19, хологенная диарея, постхолецистэктомический синдром

Для цитирования: Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Варванина Г.Г. и др. Значение фактора роста фибробластов 19 в патогенезе хологенной диареи у пациентов, перенесших холецистэктомию. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 174–178. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200621

The role of fibroblast growth factor 19 in pathogenesis of bile acid diarrhea of the patients who underwent cholecystectomy

L.Kh. Indeykina^{1,2}, E.A. Sabelnikova¹, G.G. Varvanina¹, S.U. Silvestrova¹, A.V. Smirnova^{1,3}, L.M. Krums¹, A.A. Viaznikova¹, A.I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

The occurrence of chronic diarrhea after cholecystectomy (CCY) has been described by many researchers. However, the main mechanisms of the development of this diarrhea are not fully understood. Supposed that dysregulation of the bile acids (BA) absorption in the ileum is played a significant role in the development of diarrhea syndrome.

Aim. To determine the role of the fibroblast growth factor 19 (FGF19) level in the serum and BA concentration in feces in pathogenesis of bile acid diarrhea (BAD) in patients after CCY.

Materials and methods. Sixty-one patients were examined at various times after CCY: 30 patients with chronic diarrhea that appeared after CCY (group 1) and 31 patients with normal stools (group 2). In all patients, the level of FGF19 in the blood serum, and the daily excretion of BA in the feces were studied. The control group consisted of 28 healthy individuals.

Results. In the 1st group we found lower concentrations of FGF19 in the blood serum 86.2 ng/ml (67.8; 117.8) compared with concentrations in the 2nd group – 259 ng/ml (170.6; 318.8), $p < 0.001$. The daily excretion of bile acids with feces in the 1st group was 657.4 mg/day (524.6; 830.1), which was twice more than in the 2nd group and the control group. It was established an inverse correlation between serum concentration of the FGF19 and the BA excretion in the feces in all examined patients. It indicates a possible relationship between the low concentration of FGF19 in blood serum and malabsorption of the BA.

Conclusion. Low level of FGF19 in the blood serum and a high excretion of BA in the feces may be one of the causes of BAD in patients undergoing cholecystectomy. Our results indicate the important role of FGF19 in the development of chronic diarrhea, which can be considered as one of the variants of postcholecystectomy syndrome.

Keywords: bile acids, fibroblast growth factor 19, bile acid diarrhea, postcholecystectomy syndrome

For citation: Indeykina L.Kh., Sabelnikova E.A., Varvanina G.G., et al. The role of fibroblast growth factor 19 in pathogenesis of hologenetic diarrhea of the patients who underwent cholecystectomy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 174–178. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200621

ЖК – желчные кислоты

ПХЭС – постхолецистэктомический синдром

ХД – хологенная диарея

ХЭ – холецистэктомия

FGF19 – фактора роста фибробластов 19

FXR – фарнезоеидный X-рецептор

Введение

Диарея, возникающая у части больных после холецистэктомии (ХЭ), является известным клиническим симптомом. М. Fisher и соавт. наблюдали это осложнение у 17% больных, которым выполнена лапароскопическая ХЭ [1]. По данным Е.В. Быстровской и соавт., изучавших клинические особенности и распространенность постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), эпизоды неустойчивого стула с преобладанием поносов отмечались у 15,7% больных, перенесших ХЭ [2]. Имеются данные, согласно которым у больных, перенесших ХЭ, увеличиваются абсолютная продукция желчи и число энтерогепатических циклов рециркуляции желчных кислот (ЖК). Это предположение подтверждалось несколькими исследованиями, в которых с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения и гамма-камеры фиксировали у больных, перенесших ХЭ, повышение в сыворотке крови уровня 7 α -гидрокси-4-холестен-3-1 – предшественника ЖК, а также увеличение концентрации селен-таурохолевой кислоты (Se75HCAT) – аналога конъюгированной ЖК [1, 3]. Кроме того, утрата резервуарной функции желчного пузыря приводит к спонтанному поступлению желчи в просвет тонкой кишки, а при нарушении реабсорбции ЖК – избыточному поступлению их в толстую кишку, что также способствует появлению диареи [4].

Большинство опубликованных работ, посвященных синтезу ЖК и патогенезу хронической диареи, сосредото-

чено на изучении гепатобилиарных факторов [5–7]. Однако значительный интерес исследователей в последнее время привлекают механизмы регуляции реабсорбции ЖК. В частности, особого внимания заслуживает патогенез активации ядерного рецептора – фарнезоеидного X-рецептора (FXR), стимулирующего экспрессию и синтез фактора роста фибробластов 19 (FGF19) [8, 9]. Предполагается, что FGF19 функционирует как гормон, влияющий на некоторые биологические процессы в печени, включая подавление синтеза ЖК [10]. Поэтому исследование роли FGF19 в патогенезе различных типов хронической диареи является актуальным.

Цель исследования – определить роль FGF19 в сыворотке крови и ЖК в кале в патогенезе хронической диареи у пациентов, перенесших ХЭ.

Материалы и методы

В отделении невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» обследован 61 больной, перенесший лапароскопическую ХЭ по поводу желчнокаменной болезни в сроки от 2 до 21 года.

Всем пациентам проведено клиничко-лабораторное обследование, включающее колоно- и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки, ирригоскопию и рентгенологическое исследование тонкой кишки для дифференциальной диагностики с заболеваниями, которые могли быть причиной диареи. Из исследования также исключали пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, подтверждаемой повышенной концентрацией эластазы в кале.

Пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 30 больных с хронической диареей: 6 мужчин и 29 женщин в возрасте 62 (49–66) лет. Во 2-ю группу вошел 31 пациент с нормальным стулом: 4 мужчины и 27 женщин в возрасте 58 (51–63) лет. Группа контроля состояла из 28 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых людей.

Для количественного определения FGF19 в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа Biovendor Human ELISA, Чешская Республика. Уровень суточной экскреции ЖК с калом определяли спектрофотометрическим ферментным методом при помощи наборов фирмы Sentinel, Франция. В спиртовом экстракте из образцов кала весом 1–1,5 г ферментным методом измеряли концентрацию ЖК с последующим расчетом их суточной экскреции с учетом количества каловых масс в сутки. Нормальными показателями считали суточную потерю ЖК, не превышающую 200 мг.

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Сведения об авторах:

Индеекина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ОМО по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7519-2041

Варванина Галина Григорьевна – д.м.н., ст. науч. сотр. лаб. научно-диагностических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-2305-0671

Сильвестрова Светлана Юрьевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. лекарственного метаболизма ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0479-9422

Смирнова Анна Вячеславовна – науч. сотр. лаб. доклинических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. науч. сотр. лаб. радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0386-9732

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0692-7133

Вязникова Алина Александровна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1050-2437

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12. Использовали непараметрические статистические методы, результаты выражали в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25Q–75Q). *U*-тест Манна–Уитни применен для сравнения между группами различий в сыровоточном FGF19 и суточного содержания ЖК в кале. Непараметрический критерий Пирсона (χ^2) использовали для анализа качественных характеристик, т.е. для определения значимости различий двух или нескольких долей или частот. В качестве статистически значимого уровня достоверности при проверке статистических предположений принимали показатель 0,05. Для проверки связи между переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Кендалла тау.

Результаты

Основным клиническим проявлением ХД у пациентов 1-й группы являлся жидкий стул (тип 6 и 7 по Бристольской шкале), возникающий в первой половине дня и часто имеющий характерную ярко-желтую или зеленоватую окраску. У большинства из них диарея сопровождалась чувством жжения в заднем проходе и болями в правой подвздошной области, что объяснялось раздражением аноректальной области желчью.

Больных 1-й группы наряду с более частым стулом и полифекалией чаще беспокоили боли в животе, метеоризм и горечь во рту (см. таблицу).

Проведенные исследования показали, что у пациентов 1-й группы уровень суточной экскреции ЖК с калом составил 657,4 мг/сут (524,6; 830,1), что значительно превышало показатели 2-й группы – 200 мг/сут (120,6; 215); $p < 0,001$ и группы контроля – 220,3 мг/сут (188,3; 230); $p < 0,001$ (рис. 1).

При исследовании уровня FGF19 в сыворотке крови выявлено, что в группе контроля она составила в среднем 164,5 нг/мл (150,1; 291,4), в 1-й группе больных – 86,2 нг/мл (67,8; 117,8), а во 2-й группе – 259 нг/мл (170,6; 318,8). Следовательно, у больных 1-й группы этот показатель значительно ниже, чем в норме и у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$); рис. 2.

Для определения взаимосвязи между концентрацией FGF19 в сыворотке крови и величиной экскреции ЖК с калом мы провели корреляционный анализ между этими показателями (рис. 3) и обнаружили между ними обратную корреляционную зависимость (тау Кендалла -0,34, $p < 0,001$).

Клиническая характеристика больных

Симптомы	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=31)	Контроль (n=28)	p (1-2)	p (1-К)
Частота стула*	3,5 (3; 5)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	<0,01	<0,01
Вес стула, г/сут*	580 (450; 640)	248 (200; 300)	240 (200; 300)	<0,01	<0,01
Абдоминальная боль, п/о%**	25/83,3	16/51,6	7/25	0,026	<0,01
Метеоризм, п/о%**	25/83,3	16/51,6	4/14,3	0,026	<0,05
Горечь во рту, п/о%**	26/86,6	13/41,9	5/17,9	<0,01	<0,01
Тошнота, п/о%**	10/33,3	12/38,7	6/21,4	0,788	0,381

*Медиана (25%; 75%), **критерий Пирсона (χ^2).

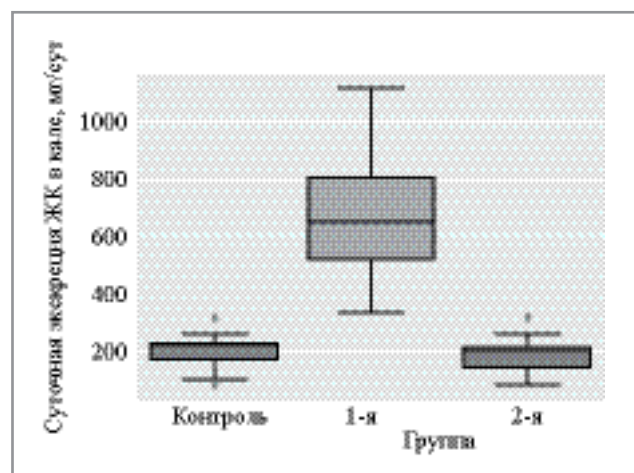


Рис. 1. Суточная экскреция ЖК в кале в норме и у обследованных больных.

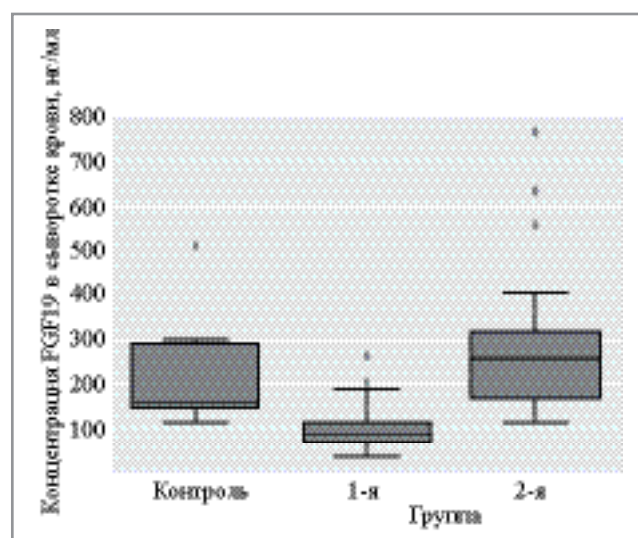


Рис. 2. Концентрация FGF19 в сыворотке крови в норме и у обследованных больных.

Таким образом, у больных с хронической диареей, развившейся после ХЭ (1-я группа), выявлены значительные потери ЖК с калом. В этой же группе у 23 (76,6%) пациентов оказалась сниженной концентрация FGF19 в сыворотке

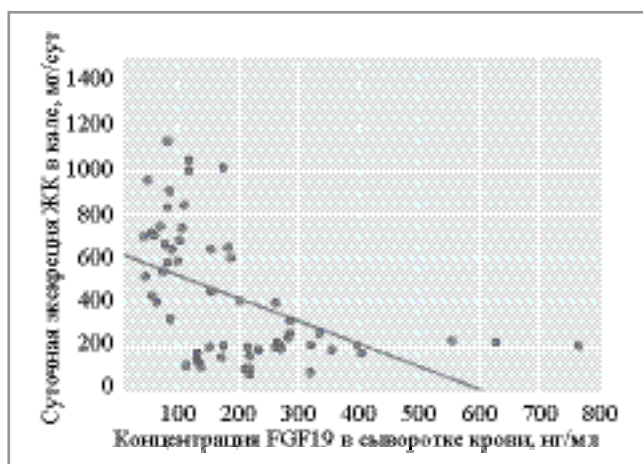


Рис. 3. Корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 в сыворотке крови и суточной концентрацией ЖК в кале.

крови и у всех больных – обратная корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 и содержанием ЖК в кале. Полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными J. Walters и соавт. (2009 г.), которые отметили снижение уровня FGF19 в сыворотке крови у пациентов с диареей, появившейся после ХЭ [11].

В последние годы активно изучается роль FGF19 в процессе реабсорбции ЖК из просвета тонкой кишки. Имеются данные, что транскрипция и высвобождение FGF19 из энтероцита регулируются ядерными рецепторами, в частности FXR, стимуляция которого ЖК приводит к увеличению уровня FGF19 в сыворотке крови и подавлению синтеза новых ЖК [12]. В то же время при недостатке FGF19 только часть ЖК реабсорбируется в подвздошной кишке, и их значительное количество поступает в толстую

кишку, вызывая хроническую диарею. А.И. Парфенов и соавт. данный вид диареи описали под названием «холотенная диарея» и выделили ее как отдельный вариант ПХЭС [13–16].

Известно, что FGF19 относится к семейству факторов роста, регулирующих эмбриональное развитие и морфогенез тканей, рост и инвазию опухолей, а также метаболизм питательных веществ. Вместе с тем одной из наиболее важных функций FGF19 остается участие в регулировании работы фермента, ограничивающего скорость синтеза ЖК в печени [17]. Причины, приводящие к снижению FGF19, до конца не изучены и, по-видимому, связаны с генетическими дефектами ядерного рецептора.

Механизм развития ХД связан с нарушением процессов регуляции на различных этапах энтерогепатической циркуляции ЖК, среди которых FGF19 играет одну из ведущих ролей. Сравнительное изучение больных, перенесших ХЭ, выявило у них существенные различия в уровне этого фактора. У пациентов с диареей высокие потери ЖК с калом сочетались с низким содержанием в сыворотке крови FGF19. У больных без диареи результаты оказались противоположными. Очевидно, что при недостатке FGF19 развивается мальабсорбция ЖК, и большая часть их поступает в толстую кишку, вызывая диарею.

Заключение

Одной из возможных причин ХД у больных, перенесших ХЭ, являются низкий уровень FGF19 в сыворотке крови и высокое содержание ЖК в кале. Полученные результаты свидетельствуют о приоритетном значении FGF19 в развитии ХГ, которая может рассматриваться как один из вариантов ПХЭС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher M, Spiliadis DC, Tong LK. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg.* 2008 Jun;78(6):482-6. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x
2. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Сильвестрова С.Ю. Особенности биохимического состава операционной желчи при различных видах холецистолитиаза. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2010;6:3-6 [Bystrovskaya EV, Ilchenko AA, Silvestrova SYu. Characteristics of the biochemical composition of operating bile in various types of cholelithiasis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2010;6:3-6 (In Russ.)].
3. Sauter GH, Moussavian AC, Meyer G, et al. Bowel habits and bile acid malabsorption in the months after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1732-35. doi: 10.1016/S0002-9270(02)04135-7
4. Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surgeon.* 2004;70(10):863.
5. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver.* 2015;9(3):332-9. doi: 10.5009/gnl14397
6. Vijayvargiya P, Camilleri M. Current Practice in the Diagnosis of Bile Acid Diarrhea. *Gastroenterology.* 2019;156:1233-8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.069

7. Honda A, Yamashita K, Numazawa M, et al. Highly sensitive quantification of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in human serum by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.* 2007;48(2):458-64. doi: 10.1194/jlr.D600032-JLR200
8. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, et al. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res.* 2019;3(1):31-9. doi: 10.1016/j.livres.2019.01.001
9. Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(2):135-44. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.004
10. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции. *Успехи современной биологии.* 2017;137(1):84-99 [Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS, et al. Fibroblast growth factors FGF19, FGF21, FGF23 as endocrine regulators of physiological functions and geroprotectors. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2017;137(1):84-99 (In Russ.)].
11. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1189-94. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.024

12. Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения. *Доктор.RU*. 2018;3:12-5 [Indeykina LKh, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. Bile Acid Diarrhoea: some aspects of pathogenesis and treatment. *Doctor.RU*. 2018;3:12-5 (In Russ.)].
13. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(12): 5-12 [Parfenov AI. Four variants of the pathogenesis of diarrhea and its therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587125-12
14. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2005 [Parfenov AI. Diseases of the ileocecal zona. Moscow: Anacharsis, 2005 (In Russ.)].
15. Парфенов А.И. Хологенная диарея. *РМЖ*. 2010;28:1732-35 [Parfenov AI. Bile Acid Diarrhoea. *RMJ*. 2010;28:1732-35 (In Russ.)].
16. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В. и др. Хологенная диарея – вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):32-5 [Krums LM, Parfenov AI, Gubina AV, et al. Bile acid diarrhoea is a option of the postcholecystectomy syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(2):32-5 (In Russ.)].
17. Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(1):49-61. doi: 10.1586/17474124.2014.851599

Поступила 02.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия

И.Г. Бакулин¹, Е.Б. Авалуева¹, М.Ю. Серкова¹, Т.Э. Скворцова¹, П.В. Селиверстов¹, М.А. Шевяков¹, С.И. Ситкин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность использования урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения билиарного сладжа (БС) и сравнить терапевтическую эффективность немецкой субстанции УДХК (референтного лекарственного препарата с УДХК, зарегистрированного в Российской Федерации) и генерических препаратов других производителей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 65 пациентов с диагнозом желчнокаменной болезни (ЖКБ) I стадии (БС, К80.8). Для оценки выраженности БС выполнялись УЗИ желчного пузыря до лечения, через 1, 3, 6 мес на фоне терапии, а также оценка его сократительной способности. Все пациенты рандомизированы на 2 группы: основную ($n=31$) и группу сравнения ($n=34$). Пациенты основной группы получали препарат УДХК Урсофальк (Германия) в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 6 мес. Пациенты группы сравнения получали препарат УДХК (другого производителя) в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 6 мес.

Результаты. Через 3 мес наблюдения в основной группе число пациентов с растворенным сладжем составило 87,1%, тогда как в группе сравнения – 50%. У 71% пациентов отмечалась нормализация тощакового объема желчного пузыря, а в группе сравнения лишь у 47,1%. Через 6 мес наблюдения полное разрешение БС в основной группе отмечено в 93,5% случаев, а в группе сравнения – в 73,6% случаев.

Заключение. В результате исследования отмечены высокая эффективность препарата Урсофальк при проведении перорального литолиза у больных ЖКБ I стадии (БС) в первые 3 мес терапии, а также нормализация сократительной функции желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк, холелитиаз

Для цитирования: Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю. и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 179–186. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638

Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy

I.G. Bakulin¹, E.B. Avalueva¹, M.U. Serkova¹, T.E. Skvortsova¹, P.V. Seliverstov¹, M.A. Shevyakov¹, S.I. Sitkin^{1,2}

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of biliary sludge (BS) and to compare the therapeutic effectiveness of the German substance UDCA and generic drugs from other manufacturers.

Materials and methods. The study involved 65 patients diagnosed with BS (K80.8). To assess the severity of BS, ultrasound of the gallbladder was performed before treatment, after 1, 3, 6 months during therapy, as well as an assessment of its contractility. All patients were randomized into 2 groups. Patients of the main group received UDCA Ursafalk (Germany) at a dose of 10 mg/kg for at least 6 months. Patients in the comparison group received UDCA (another manufacturer) at a dose of 10 mg/kg for at least 6 months.

Results. After 3 months of follow-up, the number of patients with dissolved sludge in the main group was 87.1%, while in the comparison group – 50%. In 71% of patients, the normalization of the lean volume of the gallbladder was noted, and in the comparison group only in 47.1%. After 6 months of follow-up, complete resolution of BS in the main group was observed in 93.5% of cases, and in the comparison group in 73.6% of cases.

Conclusion. As a result of the study, the high effectiveness of Ursafalk during oral lysis in patients with stage I GI (BS) in the first 3 months of therapy, as well as the normalization of the contractile function of the gallbladder, were noted.

Keywords: biliary sludge, cholelithiasis, gallstones, ursodeoxycholic acid, Ursafalk

For citation: Bakulin I.G., Avalueva E.B., Serkova M.U., et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 179–186. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638

БС – билиарный сладж

ГС – группа сравнения

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ОГ – основная группа

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

Актуальность

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз, – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения в мире. Частота выявления ЖКБ составляет от 10 до

30% в разных странах мира, при этом данная патология наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста. ЖКБ иногда называют даже болезнью века и цивилизации: в последние несколько десятилетий отмечены рост заболеваемости и расширение возрастных границ данной пато-

логии [1]. Латентное течение заболевания и диагностика ЖКБ на поздних стадиях дают малоэффективные результаты или невозможность применения консервативных методов лечения. Старение населения и рост эпидемии ожирения и метаболического синдрома, несомненно, увеличивают и частоту, и осложнения ЖКБ. При этом операция холецистэктомии не избавляет пациентов от нарушений метаболизма и других факторов риска, лежащих в основе холецистолитиаза, а в ряде случаев приводит к пролонгации временной нетрудоспособности пациента. Именно поэтому актуальным является лечение больных ЖКБ в начале заболевания и до развития осложнений.

Согласно современным представлениям о патогенезе ЖКБ развитие холелитиаза – длительный и многостадийный процесс, при этом периоде непосредственно камнеобразования в желчном пузыре предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи, что приводит в начале заболевания к формированию билиарного сладжа (БС) [2]. Важно подчеркнуть, что БС обычно является динамическим состоянием, без обязательной последующей конверсии в желчные камни [3]. БС как начальная, или «предкаменная», или I стадия ЖКБ диагностируется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря, но не по результатам биохимического исследования, при котором пузырная желчь при БС представляет собой взвесь с лецитин-холестериновыми жидкими кристаллами холестеринмоногидрата и билирубината кальция, связанными с высокомолекулярным гликопротеином – муцином [4].

Классификация БС

Термин «билиарный сладж» начали использовать в 1970-х годах. В переводе с английского языка – «грязь» или

Сведения об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Серкова Маргарита Юрьевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-9600-3131

Скворцова Татьяна Эдуардовна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9362-9961

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5623-4226

Шевяков Михаил Александрович – д.м.н., проф. каф. клинической микологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-1440-3017

Ситкин Станислав Игоревич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-0331-0963

«муть». Во франкоязычных публикациях используется несколько другой термин – «внутрипузырная эхогенная жидкость» (liquide echogene intravesiculaire). Известны и другие синонимы БС: билиарный осадок, микролитиаз, билиарный песок.

Существует несколько классификаций БС, основанных на причине возникновения, химическом составе, сонографической картине желчного пузыря и др. (табл. 1).

Таблица 1. Варианты классификации БС

Классификация БС по причине возникновения [5]	
Первичный БС	Отсутствие каких-либо факторов, приводящих к развитию сладжа
Вторичный БС	При ЖКБ, после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов, при беременности, циррозе печени, механической желтухе, водянке желчного пузыря, длительном парентеральном питании, сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени, серповидноклеточной анемии, после приема цефтриаксона
Классификация БС на основе данных УЗИ желчного пузыря [4]	
Вариант I	Микролитиаз: взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента
Вариант II	Сгустки замазкообразной желчи: эхогеноднородная желчь с наличием различной плотности сгустков желчи, смещаемых и не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком
Вариант III	Сочетание замазкообразной желчи с микролитами, при этом последние могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря
Классификация БС с учетом химического состава	
Кристаллы холестерина в композиции с муцином	
Преобладание в составе солей кальция	
Преобладание билирубинсодержащих пигментов	

Контактная информация:

Авалуева Елена Борисовна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)303-50-00, доб. 8655; e-mail: avalueva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6011-0998

Эпидемиология БС

Данные о распространенности БС вариабельны ввиду разнообразия как названий данной патологии, так и критериев диагностики.

Частота выявления БС в популяции составляет 1,7–4%, у пациентов с патологией билиарного тракта данный показатель увеличивается до 40%. БС наиболее часто обнаруживается у лиц в возрастном диапазоне от 35 до 50 лет, но может наблюдаться и в детском возрасте. Соотношение между мужчинами и женщинами с БС составляет 1:1,4 [6]. Преобладающей формой БС считается взвесь микролитов, выявляемая у 76% пациентов с БС, в то время как частота выявления вариантов БС по типу сгустков неоднородной и замазкообразной желчи с примесью микролитов не превышает 12%. Следует отметить, что по результатам исследований и наблюдений пациентов самопроизвольное разрешение БС в течение года отмечается у 13–15%, у 35–40% пациентов сладж сохраняется, у 50% больных имеет место отрицательная динамика в виде увеличения объема и выраженности сладжа, при этом формирование желчных камней происходит в 8–32% случаев [5–7].

Факторы риска и особенности патогенеза БС

Формирование БС – сложный процесс, опосредованный комбинацией факторов. В большинстве случаев существует

генетический фон, определяющий индивидуальную предрасположенность к развитию ЖКБ в ответ на факторы окружающей среды. Как и при ЖКБ, в формировании БС большое значение имеют нарушения питания, экологически неблагоприятные факторы, низкая физическая активность и частые психоэмоциональные перегрузки. Факторы риска формирования БС [3, 8] представлены в **табл. 2**.

Этапы формирования БС включают последовательно перенасыщение желчи холестерином; нарушение динамического равновесия между про- и антинуклеирующими факторами; нуклеацию и преципитацию кристаллов холестерина; агрегацию кристаллов в микролиты и их дальнейший рост. Если желчь содержит больше холестерина, чем может быть солюбилизировано смешанными мицеллами, она перенасыщается холестерином, возникают мультимеллярные пузырьки («жидкие кристаллы»), и агрегация этих богатых холестерином пузырьков, формируя осадок, предшествует образованию твердых кристаллов холестерина. Перенасыщение желчи холестерином вызывает вторичную гипомобильность желчного пузыря, потому что большое количество холестерина поглощается эпителиальными клетками, выстилающими желчный пузырь. Избыток холестерина откладывается в стенке желчного пузыря, где он укрепляет сарколеммальную мембрану клеток гладких мышц и нарушает передачу сигнала. Исходная собственная моторная активность желчного пузыря также имеет важное значение, так как замедление опорожнения желчного пузыря и застой желчи усиливают ее преципитацию и формирование пристеночного, а затем и полостного БС [3, 9]. Тем

Таблица 2. Факторы риска развития БС

Немодифицируемые
Генетические факторы. На сегодняшний день выявлено не менее 25 литогенных генов. Наиболее известные: мутации в гене <i>CYP7A1</i>, приводящие к снижению активности фермента холестерин 7-α-гидроксилазы (<i>CYP7A1</i>) из семейства цитохрома P450, который играет важную роль в метаболизме холестерина; определенный генотип аполипопротеина Е (содержащего аллель апоЕ4), который приводит к повышенному риску развития ЖКБ; дефекты в гене <i>ABCB4</i> у взрослых и детей, приводящие к развитию ЖКБ через формирование интрагепатического сладжа, при этом дефектные варианты <i>ABCB4</i> связаны не только с внутрипеченочным холестазом, но также с циррозом и раком печени; мутация p.D19N гена <i>ABCG8</i>; мутации в семействе генов <i>UDP</i> глюкоуринозилтрансферазы Демографические факторы: женский пол (эстрогены индуцируют синтез и секрецию холестерина в печени, а прогестерон вызывает гипомобильность желчного пузыря), возраст старше 60 лет, регион проживания Аномалии желчного пузыря и билиарных протоков, гипербилирубинемии (например, синдром Жильбера) Гематологические факторы: анемии, которые сопровождаются снижением осмотических свойств эритроцитов
Модифицируемые
Нутриционные: недостаточность питания и диета с пониженным содержанием калорий, парентеральное питание Медицинские факторы, приводящие к уменьшению синтеза холецистокинина и снижению моторики желчного пузыря: резекция желудка, папиллосфинктеротомия, пострезекционные осложнения при операциях на верхних отделах пищеварительного тракта (например, гастродуоденостаз, анемии вследствие снижения секреции фактора Кастла при резекциях желудка и др.), бариатрические операции, гемиколэктомия Гематологические факторы: гемолиз Патология желчного пузыря: холестероз желчного пузыря и хронический некалькулезный холецистит, приводящие к снижению его сократительной способности Патология печени с нарушением синтетической функции: снижение синтеза холестерина и желчных кислот Беременность (развитие гиперэстрогемии и гиперхолестеринемии во время беременности) Прием лекарственных препаратов: комбинированные оральные контрацептивы, антибиотики (цефалоспорины), препараты кальция, фибраты и др. Заболевания кишечника (болезнь Крона, терминальный илеит и др.), приводящие к нарушению энтерогепатической циркуляции и всасыванию желчных кислот

не менее перенасыщенная желчь желчного пузыря с кристаллами холестерина часто встречается у здоровых людей – предполагают, что микрокристаллы могут быть сброшены в двенадцатиперстную кишку во время нормального постпрандиального сокращения желчного пузыря [10]. У пациентов с предрасположенностью к образованию камней в желчном пузыре пронуклеирующие факторы, такие как желчные гликопротеины и муцин, а также нарушение подвижности желчного пузыря способствуют удержанию этих микрокристаллов, которые в конечном итоге вырастают в течение нескольких месяцев или лет в макроскопические желчные камни [11, 12].

Лечение и профилактика БС

Лечение и профилактика БС должны начинаться с организации и выполнения общережимных моментов. Снижение физической активности увеличивает риск ЖКБ, в то время как повышенная физическая активность помогает предотвратить холелитиаз, поэтому особое внимание следует уделять физической нагрузке. Большое значение придается диетотерапии. Важность диетического контента в развитии ЖКБ неясна, противоречива и трудна для анализа, а рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют.

Среди препаратов, используемых для медикаментозного лечения БС, особый интерес представляют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Расшифровка структуры УДХК в середине 1930-х годов и описание метода ее синтеза Т. Kanazawa в 1954 г. послужили толчком к промышленному производству лекарственных препаратов на основе УДХК [9, 10]. В настоящее время УДХК считается терапией 1-й линии для лечения холестатических заболеваний печени, в том числе для терапии первичного билиарного холангита у взрослых и улучшает отдаленные результаты, включая снижение риска смерти или необходимости пересадки печени таких пациентов [13].

Фармакологический эффект УДХК при ЖКБ подтвержден данными большого числа рандомизированных контролируемых исследований с уровнем доказательности А и результатами метаанализов [14]. Согласно результатам проведенных ранее исследований УДХК оказывает выраженное влияние на обмен холестерина, вызывая снижение секреции последнего в желчь, уменьшение кишечной абсорбции холестерина и стимуляцию выхода в желчь холестерина из камней. Также УДХК оказывает умеренный подавляющий эффект на синтез холестерина в печени, тормозя ГМГ-КоА-редуктазу [15]. После приема per os УДХК сатурация холестерина в желчи снижается на 40–60% за счет подавления всасывания холестерина в кишечнике и снижения секреции холестерина в желчь. Также показано влияние пероральной УДХК на метаболизм желчных кислот у здоровых людей, пациентов с гиперлипидемией и холестатическими заболеваниями печени посредством увеличения метаболической конвертации холестерина в желчные кислоты [16].

Перорально вводимая УДХК быстро абсорбируется в тощей и верхней части подвздошной кишки пассивным транспортом и в терминальном отделе подвздошной кишки активным транспортом. Обычно абсорбируется 60–80% введенной дозировки. Абсорбция УДХК может усиливаться при приеме с едой и способна уменьшаться у пациентов со сниженной секрецией желчных кислот эндогенными желчными кислотами (например, у пациентов с холестазом).

Доля УДХК при пероральном приеме в общем пуле желчных кислот увеличивается до 60%, что приводит к замещению УДХК токсичных гидрофобных желчных кислот и, соответственно, к уменьшению всасывания и поступления их в печень [17, 18].

Также при приеме УДХК, за счет стимуляции экзоцитоза и включения белков-транспортёров желчных кислот в канальцевую мембрану гепатоцита, происходит стимуляция экспрессии транспортных систем (хлорид-бикарбонатного анионообменника) билиарного эпителия, что улучшает отток желчи [15, 17, 18]. Литолитический эффект УДХК при ЖКБ связан со снижением литогенности желчи. Данный факт объясняется уменьшением насыщенности желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике и подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь [15, 16].

Согласно действующим рекомендациям Российского научного общества гастроэнтерологов (2012 г.) [19] препараты на основе УДХК являются основными средствами лечения БС и назначаются пациенту в дозировке 10–15 мг/кг массы тела однократно на ночь в течение от 1 до 3 мес. Курс лечения зависит от формы БС: для лечения микролитиаза бывает достаточно месячного курса лечения, при других формах БС курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3 мес в зависимости от вида БС составляет 75–85%. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации БС из желчного пузыря. С периодичностью 1 раз в 3 мес проводят УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы) [20, 21].

Несмотря на тщательный отбор пациентов для терапевтического лечения, остается достаточно высокий процент больных с малоэффективным лечением или отсутствием эффекта, что, возможно, может быть связано и с широким использованием генерических препаратов. Результат осуществленного нами литературного поиска в российских и международных базах цитирования и текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций показывает, что на данный момент научных работ, посвященных сравнительной оценке эффективности препаратов УДХК, немного. Еще в конце прошлого столетия производителями проводились исследования по оценке всасывания и накопления в желчи произведенных субстанций, получены существенные различия. От принятой дозировки немецкой субстанции получен максимальный процент всасывания – 64%, итальянской – 33%, японской – 50%, что в ряде случаев требовало увеличения дозы УДХК до 20 мг на 1 кг массы тела и удлинения сроков лечения до 6–12 мес, что увеличивает финансовые затраты пациента. Этот факт нашел свое подтверждение в исследованиях разных авторов [22–27].

Цель – оценить эффективность использования УДХК для лечения БС и сравнить терапевтическую эффективность немецкой субстанции УДХК (референтного лекарственного препарата УДХК, зарегистрированного в РФ) и генерических препаратов других производителей.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено наблюдательное проспективное исследование, в котором приняли участие 65 пациентов (46 женщин и 19 мужчин) с

диагнозом ЖКБ I стадии (БС, К80.8). Средний возраст составил $47,3 \pm 12,4$ года. Критерии включения: амбулаторные пациенты обоих полов в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированной ультразвуковым методом ЖКБ I стадии (БС), отсутствие изменений в лабораторных показателях [клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины), общий анализ мочи], а также добровольное информированное согласие.

В исследования не включались следующие группы пациентов: беременные или кормящие грудью женщины, пациенты с холелитиазом и/или полипами (полиповидными образованиями) желчного пузыря, лица с отключенным желчным пузырем, острым холангитом/холециститом, острым и хроническим панкреатитом, хроническим гепатитом, циррозом печени, почечной, сердечной, дыхательной недостаточностью, обтурацией желчных протоков, эмпиемой желчного пузыря, активным туберкулезом, другими острыми или хроническими заболеваниями в стадии обострения, требующие плановой или неотложной госпитализации, пациенты с психическими заболеваниями, не позволяющими проводить оценку адекватности выполняемых рекомендаций, пациенты с алкоголизмом и наркоманией в настоящее время либо в анамнезе, пациенты, страдающие злокачественным новообразованием любой локализации. Также в исследование не включали лиц с БС, у которых ранее отмечалась повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Все пациенты рандомизированы на 2 группы: основную (ОГ), в которую вошел 31 человек, и группу сравнения (ГС) с участием 34 пациентов. Группы являлись однородными по возрасту и полу. Пациенты ОГ получали препарат УДХК Урсофальк – единственный референтный препарат УДХК в РФ, производство компании «Д-р Фальк Фарма ГмБХ» (Фрайбург, Германия), в дозировке 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 24 нед. Пациенты ГС получали генерические препараты УДХК, зарегистрированные в РФ, в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 24 нед.

Для контроля динамики лечения, а также исключения осложнений терапии и сопутствующих заболеваний у всех пациентов проводился анализ данных клинического обследования (оценка результатов сбора анамнеза пациента, физикальных данных, результатов клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) до начала терапии и через 4, 12 и 24 нед на фоне терапии УДХК. Для оценки выраженности БС на фоне приема препаратов УДХК оценивали результаты УЗИ желчного пузыря, в том числе

его сократительную способность, до лечения, через 4, 12 и 24 нед терапии. Исследование соответствовало международным этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями», проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» от 22.01.2020.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерных программ Excel и Statistica.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии динамика лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимические анализы крови, анализ мочи) значимо не менялась, поскольку изначально в исследование включены пациенты без отклонений показателей от референсных значений. Также ни в одной из исследуемых групп не отмечены развитие осложнений или прогрессирование основного заболевания.

При УЗИ желчного пузыря учитывали его длину, ширину, толщину стенки, сократительную способность и содержимое. Характеристику содержимого желчного пузыря оценивали согласно классификации по эхографической картине, представленной выше.

Наибольший интерес представляет динамика ультразвуковой картины в исследуемых группах (рис. 1, 2).

В целом у всех пациентов с БС наблюдалась положительная динамика чрез 24 нед лечения. Полное разрешение БС через 24 нед отмечено в ОГ у 29 (93,5%) пациентов, а в ГС – у 25 (73,6%).

Участники ОГ в динамике показали лучшие результаты за весь период наблюдения. Так, через 4 нед лечения число пациентов с эхооднородной желчью в ОГ возросло до 5 и составило 16,1%, в ГС эхооднородная желчь по результатам УЗИ отмечена только у 2 (5,9%) человек. Через 12 нед наблюдения в ОГ число пациентов с растворенным сладжем и однородной желчью составило 27 (87,1%), тогда как в ГС растворенный сладж фиксировался у 17 (50%) лиц. Подобные изменения свидетельствуют о значимой положительной динамике лечения и, соответственно, об эффективности проводимой терапии в обеих группах, но эффект лечения УДХК более значим в ОГ пациентов, получавших Урсофальк.

Следует отметить, что, несмотря на успешность терапии в обеих группах, у пациентов на фоне лечения наблюдали сохраняющийся сладж. Через 24 нед наблюдения в ОГ 29 (93,5%) пациентов имели эхооднородную желчь, у 2 (3,2%)

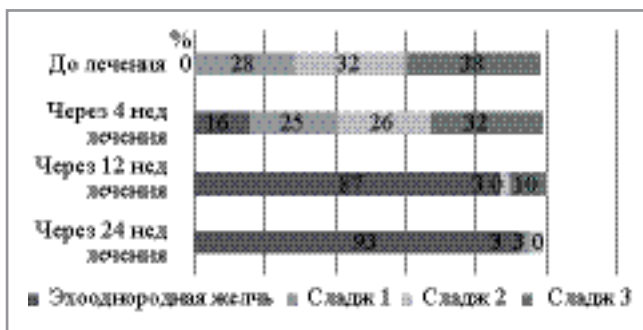


Рис. 1. Характеристика ультразвуковой картины желчного пузыря у пациентов ОГ до лечения и на фоне терапии (n=31).

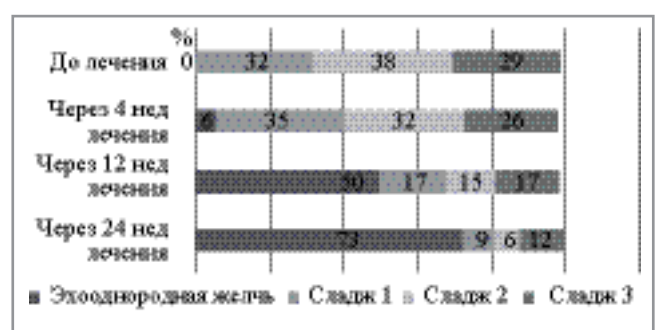


Рис. 2. Характеристика ультразвуковой картины желчного пузыря у пациентов ГС до лечения и на фоне терапии (n=34).

сохранялся сладж I и II вариантов. В ГС к концу наблюдения 25 (73,6%) пациентов имели эхооднородную желчь, но у 3 (8,82%) выявлен сохраняющийся сладж I варианта, у 2 (5,9%) и 4 (11,7%) пациентов – сладж II варианта и III варианта соответственно. Полученная разница в значениях показателей оценки эффективности перорального литолиза указывает на различия в эффективности используемых референтного и генерических препаратов.

Изменения в нормализации тощакового объема желчного пузыря косвенно свидетельствуют о нормализации его функции на фоне модификации реологии желчи при применении препаратов УДХК. Для оценки объема желчного пузыря (V, мл) нами использовалась стандартная формула:

$$V=0,523 \times L \times D^2,$$

где L – длина желчного пузыря в сантиметрах, D – толщина желчного пузыря в самой широкой части в сантиметрах.

Исходно тощаковый объем желчного пузыря увеличен у 23 (74,1%) пациентов ОГ и 25 (73,5%) участников ГС. Подобные изменения объема желчного пузыря указывают на нарушение его сократительной функции. Частота выявления увеличенного объема желчного пузыря в исследуемых группах до лечения и на фоне терапии представлена в табл. 3.

Через 4 нед на фоне проводимой терапии УДХК у пациентов ОГ отмечалась тенденция к уменьшению объема желчного пузыря, в ГС таких данных не фиксировалось: у 17 (74%) пациентов ОГ сохранялся увеличенный объем желчного пузыря, в ГС увеличенный объем желчного пузыря выявлен у 23 (92%) человек ($p>0,05$). Значимые изменения тощакового объема желчного пузыря к концу 12-й недели лечения УДХК зарегистрированы только в ОГ: у 14 (61%) пациентов отмечалась нормализация тощакового объема желчного пузыря, увеличенный объем желчного пузыря по сравнению с исходными данными сохранялся у 9 (39%) пациентов ОГ. В ГС у лиц, получавших УДХК другого производителя, через 3 мес нормализация тощакового объема желчного пузыря фиксировалась только у 7 (28%) пациентов, у 18 (72%) сохранялся увеличенный объем желчного пузыря. Через 24 нед у пациентов в обеих группах отмечалось значимое уменьшение частоты выявления увеличенного объема желчного пузыря натощак, свидетельствующее о нормализации его функции на фоне изменения реологии желчи.

За время исследования у пациентов в обеих группах не возникло нежелательных явлений, которые ассоциировались бы с приемом препаратов УДХК.

Таблица 3. Частота выявления увеличенного объема желчного пузыря в исследуемых группах до лечения и на фоне терапии

До лечения	Через 4 нед лечения УДХК, n (%)	Через 12 нед лечения УДХК, n (%)	Через 24 нед лечения УДХК, n (%)
ОГ (n=23)	17 (74)	9 (39)*	6 (26)*
ГС (n=25)	23 (92)	18 (72)**	10 (40)*

* $p<0,001$ при сравнении результатов в группе до и на фоне лечения УДХК; ** $p<0,05$ при сравнении результатов ОГ и ГС до и через 3 мес терапии УДХК.

Выводы

Проведение перорального медикаментозного литолиза при ЖКБ на стадии БС (I предкаменной стадии) в течение 24 нед препаратами УДХК является эффективным способом лечения данного заболевания.

Выполнение перорального литолиза препаратами УДХК способствует улучшению реологических свойств желчи и нормализации сократительной функции желчного пузыря.

Референтный лекарственный препарат УДХК (Урсофальк), применяемый в стандартной дозировке, демонстрирует значимую эффективность в растворении БС I, II, III вариантов у пациентов с ЖКБ уже в первые 3 мес терапии.

ЖКБ является одним из самых распространенных расстройств пищеварения, которое в мире сильно различается по географическим и этническим признакам. По глобальным оценкам, 20% взрослых старше 40 лет и 30% людей старше 70 лет имеют желчные камни. Например, в США холелитиаз выявляется более чем у 10% взрослого населения от 20 до 74 лет [29, 30]. Хорошо продемонстрировано, что количество желчных камней увеличивается с возрастом, а широко распространенный ультразвуковой скрининг приводит к увеличению частоты выявления данного состояния. Однако оценка истинной распространенности затруднена, поскольку у некоторых пациентов симптомы отсутствуют [29, 30].

ЖКБ – это долговременный и последовательный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. При этом развитие и клинические проявления ЖКБ зависят от сложного взаимодействия между врожденными и приобретенными факторами риска. В результате данного хронического заболевания в последующем могут развиваться острые заболевания поджелудочной железы, желчевыводящих путей, печени и желудочно-кишечного тракта [28].

В настоящее время пациентам с бессимптомным течением ЖКБ с камнями в желчном пузыре рекомендуется консервативное лечение, а некоторых больных с предполагаемой неосложненной симптоматической ЖКБ следует лечить консервативно из-за высокого риска стойких симптомов или недостаточной пользы от холецистэктомии [31, 32]. Терапия первого выбора для пациентов с симптоматической ЖКБ – холецистэктомия, определяемая как хирургическое удаление желчного пузыря и желчных камней. Желчная колика и острый холецистит являются частыми показаниями к лапароскопической холецистэктомии, в то время как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической билиарной сфинктеротомией и извлечением камня – «золотой стандарт» лечения камней в общем желчном протоке [31, 33, 34]. Методы литотрипсии обычно предназначены для пациентов с технически сложным удалением камней из общего желчного протока. Холецистэктомия, в том числе лапароскопическая холецистэктомия, в настоящее время является наиболее распространенной плановой операцией на брюшной полости, она не избавлена от рисков катастрофических ятрогенных осложнений, и элемент чрезмерного использования, несомненно, существует [32, 34].

В то же время управление заболеванием может включать профилактические меры не только против изменяемых факторов риска, но при своевременной диагностике предкаменной стадии и применение методов медикаментозного

литолитический [34]. Внедрение методики проведения перорального медикаментозного литолитического открыло новую эру в лечении ЖКБ. При этом БС как предкаменной стадии ЖКБ уделяется большое внимание, так как использование у пациентов препаратов УДХК в терапии БС является целесообразным и эффективным.

Заключение

Результаты проведенного наблюдательного исследования демонстрируют очевидную эффективность перорального литолитического препаратами УДХК при БС. Важно подчеркнуть, что при длительном использовании у пациентов с ЖКБ на стадии БС референтный лекарственный препарат УДХК при проведении перорального литолитического демонстрирует более быстрое, чем генерические препараты, улучшение

реологических свойств желчи и нормализацию сократительной функции желчного пузыря, что является отражением его эффективности.

Но, даже несмотря на тщательный отбор пациентов для терапевтического лечения ЖКБ, следует признать, что остаются больные, у которых пероральный медикаментозный литолитический даже на ранних стадиях не оказывает должного терапевтического эффекта. Наблюдение за группой таких пациентов, амбулаторный мониторинг подобных больных и продолжительный прием УДХК необходимы для своевременного выявления камнеобразования в желчном пузыре и предупреждения развития осложнений заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2):64-8 [Vyalov SS. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2):64-8 (In Russ.)].
2. Ильченко А.А. 10 лет классификации желчнокаменной болезни (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;4:3-6 [Il'chenko AA. 10 let klassifikatsii zhelchnokamennoy bolezni (CNIIG): osnovnye itogi nauchno-prakticheskogo primeneniya. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012;4:3-6 (In Russ.)].
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-81. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
4. Царькова О.Н., Запруднов А.М., Харитонов Л.А. и др. Билиарный сладж: клинко-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2009;54(6):38-42 [Car'kova ON, Zaprudnov AM, Haritonova LA, et al. Biliarnyj sladzh: kliniko-diagnosticheskie i lechebno-profilakticheskie aspekty. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2009;54(6):38-42 (In Russ.)].
5. Sporea L. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ. *Мед. журн. Sono Ace International*. 1999;5:34-9 [Sporea L. O chastote vyavleniya «zhelchnogo sladzha» s pomoshch'yu UZI. *Med. zhurn. Sono Ace International*. 1999;5:34-9 (In Russ.)].
6. Полунина Т.Е. Билиарный сладж. Алгоритмы диагностики, схемы терапии. *Трудный пациент*. 2013;11(10):42-6 [Polunina TE. Biliarnyj sladzh. Algoritmy diagnostiki, skhemy terapii. *Trudnyj pacient*. 2013;11(10):42-6 (In Russ.)].
7. Минускин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженева Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Мед. алфавит*. 2017;2(19):5-8 [Minushkin ON, Burdina EG, Novozenova EV. Biliarnyj sladzh. Epidemiologiya, faktory riska, formirovanie, diagnostika, lechebnye podhody. *Med. alfavit*. 2017;2(19):5-8 (In Russ.)].
8. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs – und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein – und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol*. 2018;56:912-66. doi: 10.1055/a-0643-4420
9. Lammert F, Hirschfeld G, Adams D, Liaskou E. Gallstone Disease: Scientific Understanding and Future Treatment. Biliary Disease. Springer, Cham. 2017; p. 229-41. doi: 10.1007/978-3-319-50168-0_11
10. Holzbach RT, Marsh M, Olszewski M, Holan K. Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest*. 1973;52:1467-79. doi: 10.1172/JCI107321
11. Jirsa M, Groen AK. Role of biliary proteins and non-protein factors in kinetics of cholesterol crystallisation and gallstone growth. *Front Biosci*. 2001;6:154-67. doi: 10.2741/jirsa
12. Portincasa P, Di Ciaula A, Baldassarre G, et al. Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and in vitro studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation. *J Hepatol*. 1994;21:430-40. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80324-1
13. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:149. doi: 10.3389/fmed.2020.00149
14. Гирса В.Н., Немцов Л.М. Билиарный сладж: клиническое значение и диагностика. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та*. 2013;12(4):19-26 [Girsa VN, Nemcov LM. Biliarnyj sladzh: klinicheskoe znachenie i diagnostika. *Vestn. Vitebskogo gos. med. un-ta*. 2013;12(4):19-26 (In Russ.)].
15. Wang J-Y, Wu S-D, Abenavoli L, et al. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases. *Liver Pathophysiol Ther Antioxidants*. 2017; p. 767-79. doi: 10.1016/B978-0-12-804274-8.00055-
16. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol*. 1994;204:1-15. doi: 10.3109/00365529409103618
17. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016;3:14-20 [Agafonova NA, Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN. Biliarnyj sladzh: vozmozhnosti konservativnoy terapii. *Lechebnoe delo*. 2016;3:14-20 (In Russ.)].
18. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерология*. 2014;8: 4-10 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Sitkin SI. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;8:4-10 (In Russ.)]. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00318-1
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Shul'pekova YuO, et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associatsii po diagnostike i lecheniyu diskinezii zhelchevyvodyashchih putej. *Ros.*

- zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018;28(3):63-80 (In Russ.)). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
20. Ozel Coskun BD, Yucesoy M, GURSOY S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apoli-poprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264
 21. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:523-44. doi: 10.1042/CS20110184
 22. Кравченко Е.В. Новый белорусский препарат урсодезоксихолевой кислоты «Урсаклин»: возможности и перспективы применения. *Мед. новости*. 2013;12:18-22 [Kravchenko EV. Novyj belorusskij preparat ursodezoksiholevoj kisloty «Ursaklin»: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya *Med. novosti*. 2013;12:18-22 (In Russ.)].
 23. Агафонова Н.А. Билиарный сладж тактика ведения и лечения. *Мед. совет*. 2012;9:28-33 [Agafonova NA. Biliarnyj sladzh taktika vedeniya i lecheniya. *Med. sovet*. 2012;9:28-33 (In Russ.)].
 24. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Мед. совет*. 2019;14:44-51 [Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, Radchenko VG. Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;14:44-51 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51
 25. Сарвилина И.В. Сравнительный клинко-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Sravnitel'nyj kliniko-ekonomicheskij analiz primeneniya preparatov ursodezoksiholevoj kisloty u pacientov s zhelchnokamennoj boleznyu 1 stadii. *Lechashchij vrach*. 2015;2:64-8 (In Russ.)].
 26. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007;6:24-8 [Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Bogdanov RN. Biliarnyj sladzh: nereshennyye voprosy. *Lechashchij Vrach*. 2007;6:24-8 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96
 27. Sugerman H, Brewer W, Shiffman M, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypassinduced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995;169(1):91-6. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9
 28. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:981-96. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004
 29. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117:632-9. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70456-7
 30. Lee YJ, Park YS, Park JH. Cholecystectomy is Feasible in Children with Small-Sized or Large Numbers of Gallstones and in Those with Persistent Symptoms Despite Medical Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):430-8. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.430
 31. Tsai TJ, Chan HH, Lai KH, et al. Gallbladder function predicts subsequent biliary complications in patients with common bile duct stones after endoscopic treatment? *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):32. doi: 10.1186/s12876-018-0762-6
 32. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126:1448-53. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025
 33. Latenstein CSS, de Jong JJ, Eppink JJ, Lantinga MA, et al. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;31(8):928-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000001463
 34. Lamberts MP. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr Opinion Gastroenterol*. 2018;34 (2):97-102. doi: 10.1097/MOG.0000000000000419

Поступила 22.09.2020



OMNIDOCTOR.RU

Оценка индивидуального риска пищевых взаимодействий на фоне приема варфарина

Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Резюме

Цель. Разработать вопросник оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий пациента, принимающего варфарин.

Материалы и методы. На основании анализа 159 литературных источников сформирован тестовый вариант вопросника. В пилотной части исследования для оценки кратности и объема употребления продуктов приняли участие 196 респондентов. Для первичной оценки границы риска рациона регистрировали осложнения терапии варфарином не ранее чем через 24 нед.

Результаты. В итоговый вариант вопросника включили 25 продуктов, наиболее часто употребляемых и наиболее значимых в отношении риска алиментарных взаимодействий. Вопросник содержит 2 группы продуктов: повышающие и понижающие активность варфарина. Частоту и объем употребления каждого продукта из перечня, включенного в вопросник, переводят в баллы, которые вычисляют как произведение весов, где $\min = 0$, а $\max = 12$. Отдельно рассчитывают сумму баллов в группах продуктов, способных повышать либо понижать активность варфарина, а также общий балл риска. Среднее количество баллов по употреблению продуктов, влияющих на активность варфарина у больных с ФП с осложнениями терапии, составило $75,78 \pm 31,97$. Расчет конструкторной валидности вопросника (α Кронбаха 0,864) показал хороший уровень для конформаторных целей.

Заключение. Разработан специализированный вопросник оценки значимости пищевых предпочтений для обеспечения безопасности и эффективности терапии варфарином. Приоритетной задачей дальнейших исследований является верификация границ риска алиментарных взаимодействий варфарина, однако уже сейчас данный вопросник может использоваться для мониторинга употребления продуктов, влияющих на его активность. Авторами предложено использовать вопросник в качестве инструмента выявления и мониторинга факторов, влияющих на принятие решений о назначении варфарина пациентам с недостаточной приверженностью модификации образа жизни.

Ключевые слова: варфарин, алиментарные взаимодействия, вопросник, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Оценка индивидуального риска пищевых взаимодействий на фоне приема варфарина. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 187–192. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200611

Assessment of individual risk of food interactions while taking warfarin

Yu.P. Skirdenko, N.A. Nikolaev

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim. To develop a questionnaire to assess the individual risk of food interactions in a patient taking warfarin.

Materials and methods. Based on the review of 159 literature sources, a test version of the questionnaire was formed. 196 respondents took part in the pilot part of the study to assess the multiplicity and volume of food consumption. For the initial assessment of the risk limit of the diet, complications of warfarin therapy were registered no earlier than 24 weeks later.

Results. The final version of the questionnaire included 25 products that are most frequently consumed and significant in relation to the risk of alimentary interactions. The questionnaire contains 2 groups of products: increasing and decreasing the activity of warfarin. The volume and frequency of use of each product is evaluated in points that are calculated as the simple product of weights of frequency and volume, with a minimum value of 0 and maximum of 12. The number of points for each product is calculated separately. The points obtained are summed for a group of products that increase the activity of warfarin, and for a group of products that reduce it, and the overall risk score is calculated. The average number of points for the use of products that affect the activity of warfarin in patients with AF with complications of therapy was 75.78 ± 31.97 . The calculation of the design validity of the questionnaire (Cronbach's $\alpha=0.864$) showed a good level for confirmation purposes.

Conclusion. A specialized questionnaire was developed, implemented as a computer program, to assess the significance of food preferences in ensuring the safety and effectiveness of warfarin therapy. Further research is required to determine the risk limit of alimentary interactions of warfarin, but now this questionnaire can be used to monitor the uniformity of consumption of products that affect its activity. The authors suggested using a questionnaire for assessing the risk of food interactions as one of the factors influencing the decision to prescribe warfarin to patients with insufficient adherence to lifestyle modification.

Keywords: warfarin, alimentary interactions, questionnaire, atrial fibrillation

For citation: Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Assessment of individual risk of food interactions while taking warfarin. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 187–192. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200611

БАД – биологически активная добавка
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ФП – фибрилляция предсердий

Введение

Варфарин, на протяжении многих десятилетий являясь «золотым стандартом» профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП), в последние годы перестал быть незаменимым и уступил позиции в клинических рекомендациях ведущих кардиологических обществ прямым оральным антикоагулянтам [1–4]. Однако, как показывают данные российской реальной клинической практики, именно варфарин является наиболее назначаемым антикоагулянтом для профилактики ТЭО при ФП [5–7]. Сейчас принимаются эффективные локальные решения, касающиеся курации таких больных: создаются антикоагулянтные кабинеты [8], системы мониторинга международного нормализованного отношения [9], обучающие программы для больных с ФП [10, 11], однако в масштабах страны проблему сопровождения больных, получающих антикоагулянты, нельзя назвать решенной.

Многочисленные сообщения о лекарственных взаимодействиях варфарина явились базой для осознания важности и разработки способов оценки их риска (например, мобильные приложения, онлайн-ресурсы и т.д.) [12–14], тогда как не менее важные пищевые взаимодействия варфарина описаны в литературе очень скупо. Вопросу алиментарных рисков терапии варфарином в настоящее время уделяется недостаточно внимания, что объясняется прежде всего трудностью их выявления, мониторинга и управления в условиях реальной клинической практики.

В связи с тем, что механизм действия варфарина связан с антагонизмом филлохинону (витамину К), его активность значимо меняется при изменении содержания последнего в пище. По большей части филлохинон представлен фитоменадионом (витамин К₁), поступающим в организм из источников растительного происхождения, и менахиноном (витамин К₂), синтезируемым кишечной микробиотой либо поступающим с продуктами животного происхождения [15]. Употребление филлохинона в больших количествах с пищей способно существенно нивелировать антикоагулянтное действие варфарина, тогда как сниженное его поступление, напротив, усиливает антикоагулянтный эффект вещества [16, 17]. У пациентов, принимающих варфарин, колебание содержания филлохинона в суточном рационе приведет к колебаниям международного нормализованного отношения. S. Booth и соавт. показали, что для обеспечения стабильной гипокоагуляции на фоне приема не прямых антикоагулянтов необходимо стабильное ежедневное поступление филлохинона с пищей, что может быть обеспечено прежде всего стереотипностью питания [18].

Входящие в рацион питания продукты способны оказывать влияние на антикоагулянтный эффект варфарина как через увеличение или уменьшение содержания филлохинона, так и через общие с варфарином пути метаболизма. Общность метаболизма варфарина и ряда лекарственных растений, биологически активных добавок к пище (БАД), прием которых крайне популярен среди населения, в настоящее время достаточно хорошо изучена. Варфарин метаболизируется при участии изоферментов системы цитох-

рома P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2), из которых наиболее значимым является цитохром 2C9. Известно, что продукты, подавляющие активность цитохромов (этанол, клюква и т.д.), повышают активность варфарина за счет увеличения времени его полувыведения, а продукты, повышающие активность цитохрома 2C9 (*Hypericum perforatum* и др.), напротив, снижают антикоагулянтный эффект варфарина за счет ускорения его метаболизма [19–21].

Алиментарные влияния на терапию варфарином могут дополнительно усиливаться за счет содержания фитокумаринов (*Medicago sativa*, *Pimpinella anisum*, *Arnica montana*, *Trigonella caerulea* и др.) или наличия у ряда растений собственной антитромботической активности (*Matricaria magna*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium sativum*, *Ginkgo biloba* и др.) [22, 23].

Влияние различных продуктов питания, ряда БАД, лекарственных и пищевых растений на фармакокинетические и фармакодинамические свойства варфарина, а также непосредственно на выраженность его антикоагулянтного эффекта достаточно широко изучено [22]. Однако исследований, рассматривающих вопросы комплексного влияния пищевого поведения пациента (включая особенности формирования рациона питания) на развитие осложнений терапии варфарином (как геморрагических, так и тромбоэмболических), до настоящего времени крайне мало. При этом доказанные и подтвержденные многочисленными фактами сведения о значительном количестве его алиментарных взаимодействий фактически не используются для оценки потенциальных рисков, связанных с применением варфарина.

Следует признать, что проблема влияния продуктов питания на степень антикоагуляции при приеме варфарина очень актуальна. В условиях рутинной врачебной практики все еще крайне трудно достоверно оценивать риски и прогнозировать последствия алиментарных взаимодействий варфарина в конкретных условиях у конкретного пациента. Как правило, предполагая риск таких взаимодействий, врач дает пациенту рекомендации о необходимости соблюдения диеты, но в настоящее время оценить степень их выполнения в клинической практике почти невозможно, во многом в связи с отсутствием комфортного для ежедневного использования инструмента, позволяющего выявить пищевые предпочтения пациента, опасные при использовании варфарина. В качестве возможного решения этой проблемы может выступать создание и рутинное применение вопросников пищевых предпочтений.

Цель исследования – разработка вопросника оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий пациента, принимающего варфарин.

Материалы и методы

Для разработки вопросника проведен литературный поиск источников в базах цитирования РИНЦ, Web of Science, Scopus; временная глубина поиска не ограничивалась. Отобрано 159 статей, описывающих алиментарные факторы риска приема варфарина. Пищевые продукты, отнесенные,

Сведения об авторах:

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доц., проф. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-3758-4930

Контактная информация:

Скирденко Юлия Петровна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(913)674-83-84; e-mail: julija-loseval@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6225-2444

на основе анализа литературных данных, к группе риска алиментарных взаимодействий с варфарином (62 позиции), составили тестовую часть вопросника. В рабочем варианте анкеты вопросника выделено 5 групп пищевых продуктов (3 группы, повышающие активность варфарина: 12 продуктов, 5 пряностей, 12 лекарственных растений и БАД – и 2 группы, снижающие ее: 28 продуктов питания, 5 лекарственных растений и БАД).

В пилотную часть исследования для оценки кратности и объема употребления продуктов включены 196 респондентов: 88 (44,9%) мужчин возраста $53,7 \pm 17,1$ года и 108 (55,1%) женщин возраста $56,1 \pm 16,4$ года, включая 87 больных с ФП (в том числе 48 принимающих варфарин) из 3 регионов Российской Федерации: Омская, Калининградская, Кемеровская области, а также 109 респондентов без выявленной ФП из 4 регионов Российской Федерации: Омская, Калининградская, Кемеровская и Сахалинская области, а также из граничащего с Россией региона Республики Казахстан (Северо-Казахстанская область). Мониторинг критериев рисков рациона проводили путем регистрации случившихся осложнений терапии варфарином. В числе геморрагических осложнений фиксировали кровотечения любой локализации и интенсивности, в числе ТЭО – тромбозомболии и тромбозы любой локализации и интенсивности (включая транзиторные ишемические атаки и острые нарушения мозгового кровообращения). Оценку осложнений проводили на офисном визите, не ранее чем через 24 нед после включения в исследование (средний период до контрольного офисного визита составил $37 \pm 4,35$ нед).

Статистическую обработку данных выполняли унифицированными инструментами, адаптированными для медико-биологической исследовательской практики. Минимально допустимый и оптимальный размеры выборок рассчитывали по R. Lehr. Для каждой исследовательской выборки определяли минимальный объем (установив 95% доверительный интервал) и с учетом оценки доверительных интервалов. Во всех случаях, когда распределение и условия соответствовали требованиям параметрического анализа, применяли t-критерий Стьюдента. В остальных случаях (включая малый объем выборок, $n < 30$), а также в случаях, когда поставленные задачи не могли быть решены параметрическими методами, использовали непараметрические тесты (тест Колмогорова–Смирнова, тест Уалда–Вольфовица и U-тест Манна–Уитни). Обработка данных и внутренняя конструкторная валидность вопросника оценены по показателю α Кронбаха с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Сформированный по результатам пилотного исследования вопросник включает продукты питания растительного и животного происхождения, пряности, лекарственные растения, влияющие на антикоагулянтный эффект варфарина, с закрытым перечнем вариантов ответа. Категориям и полям вопросника присваивали значения с учетом частоты употребления каждого продукта: от 0 (никогда) до 4 (очень часто или постоянно) и в зависимости от объема употребления каждого продукта: от 1 (мало) до 3 (много). Значения полученных рангов рассчитывали для каждого продукта на основе циркулярной модели и оценивали в баллах (рис. 1) с min 0 баллов (продукт не употреблялся никогда) и max

		Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Никогда
		4	3	2	1	0
Много	3	12	9	6	3	0
Умеренно	2	8	6	4	2	0
Мало	1	4	3	2	1	0

Рис. 1. Вес значений и показатели роли продуктов питания в потенциальных рисках варфаринотерапии (баллы).

12 баллов (продукт употребляется очень часто). Методологическую основу шкалы составил риск изменения активности варфарина, в том числе как при частом, так и при редком, но существенном употреблении включенных в перечень продуктов. При заполнении анкеты вопросника респондент самостоятельно выбирал наиболее подходящие для себя варианты ответов. Каждый выбранный вариант ответа оценивался в баллах, которые затем суммировали по каждой выделенной группировке вопросника либо по перечню в целом, в соответствии с поставленными перед исследователем задачами. Для каждой суммы баллов вычисляли средний балл.

При эмпирической проверке теоретически выработанных компонентов шкалы вопросника оказалось, что ряд продуктов, указанных как значимые в литературных данных, не использовался абсолютным большинством респондентов и/или не имел регистрируемого клинического значения. На основании полученных данных некоторые продукты (папайя обыкновенная, одуванчик обыкновенный, спаржа лекарственная, цикорий посевной, бамя овощная, бобы русские) исключены из вопросника, а ряд продуктов (плоды клюквы и черники, лук и чеснок, корневища сельдерея и корневища петрушки) объединены по принципу тождественности в комплексные группы. По этому же принципу сгруппированы в отдельную когорту пряности (анис обыкновенный, бутоны гвоздичного дерева, корневища имбиря и куркумы, плоды красного жгучего перца), лекарственные травы, ряд видов капусты (краснокочанная, белокочанная, брюссельская, савойская, пекинская листовая, брокколи, цветная), листовые салаты, шпинат, свекла обыкновенная (листья) и мангольд, ревень (черешки листьев).

В итоговый вариант вопросника (рис. 2) включены (с учетом объема и кратности употребления) продукты, значимо повышающие активность варфарина (ананас, виноград, грейпфрут, клюква и черника, лук и чеснок, льняное масло, сельдерей и петрушка, чай зеленый, пряности, ромашка, БАД) и значимо снижающие его активность (алкоголь, горох, капуста, кофе, майонез, огурцы, печень, салат, слива, томаты, тыква, чай зеленый, БАД). Зеленый чай и БАД включены в оба раздела, поскольку в отношении активности варфарина они могут обладать разнонаправленным эффектом.

В исследовании оценки рисков пищевых предпочтений и пищевого поведения зарегистрировано 21 осложнение терапии варфарином, выявленное у 43,75% всех принимающих этот препарат больных с ФП. Из зарегистрированных осложнений 80,95% (17) – геморрагические и 9,05% – тромбозомболические (2 – острое нарушение мозгового кровообращения, 2 – транзиторная ишемическая атака). Высокая распространенность геморрагических осложнений в данном

ОЦЕНКА ПИЩЕВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ

Сведения о респонденте				Кодировка
ПОЛ	ВОЗРАСТ	РОСТ	МАССА	(заполняется интервьюером)
М	Ж			
Фамилия		Имя		Отчество

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, обведя наиболее подходящий вариант

1. Как часто и в каком количестве вы используете в пищу эти продукты:

ПРОДУКТЫ	ОЧЕНЬ ЧАСТО (почти каждый день)	ЧАСТО (несколько раз в неделю)	РЕДКО (несколько раз в месяц)	ОЧЕНЬ РЕДКО (несколько раз в год)	НИКОГДА
Ананас	Много	Много	Много	Много	х
	Умеренно	Умеренно	Умеренно	Умеренно	
	Мало	Мало	Мало	Мало	
Виноград	Много	Много	Много	Много	х
	Умеренно	Умеренно	Умеренно	Умеренно	
	Мало	Мало	Мало	Мало	

Рис. 2. Вопросник оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий у пациента, принимающего варфарин (фрагмент).

исследовании обусловлена сплошным учетом всех, в том числе и «клинически малозначимых» осложнений (носовые и десневые кровотечения). При этом средний балл употребления продуктов, повышающих активность варфарина у больных с ФП с геморрагическими осложнениями терапии варфарином, составил $28,5 \pm 17,3$, без геморрагических осложнений – $20,3 \pm 13,4$. Средний балл продуктов, понижающих активность варфарина у больных с ТЭО, составил $30,0 \pm 14,6$, без ТЭО – $25,5 \pm 12,4$. В настоящей работе авторы подробно не останавливаются на анализе референсных значений, поскольку оценка вариабельности границ норм потребления пищевых продуктов определена целью последующих научных изысканий, направленных в том числе на учет влияния на активность варфарина генетических факторов и лекарственных взаимодействий. Учитывая, что активность варфарина зависит не только от питания, но и от генетических особенностей организма и лекарственных препаратов, принимаемых совместно, граница безопасного потребления продуктов, входящих в вопросник, может быть очень вариабельна.

При оценке частоты, регулярности и объемов употребления отдельных продуктов питания, повышающих активность варфарина, между отдельными регионами выявлены значимые различия. Так, доля повышающих активность варфарина продуктов оказалась значимо большей в рационе жителей Калининградской области по сравнению со средними рационами участвующих в исследовании жителей Омской области ($41,9 \pm 19,6$ против $32,6 \pm 19,5$; тест Уалда–Вольфовица, $p=0,038$) и Кемеровской области ($41,9 \pm 19,6$ против $35,9 \pm 17,9$; тест Уалда–Вольфовица, $p=0,04$). Указанные различия сформировались за счет существенно меньших объемов употребления винограда [Манн–Уитни

(Z), $p=0,02$], лука [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,005$], льняного масла [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,04$], петрушки/сельдерея [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,02$], черники (критерий Колмогорова–Смирнова, $p<0,025$) и перца (критерий Колмогорова–Смирнова, $p<0,025$) жителями Сибири по сравнению с жителями Калининградской области.

Расчет α Кронбаха продемонстрировал, что показатель внутренней согласованности характеристик вопросника составил 0,864. Это свидетельствует о высоком уровне (значения более 0,8) и обеспечивает надежность, достаточную для конформаторных целей [24]. Авторы продолжают процесс валидации вопросника.

Обсуждение

Длительный опыт применения варфарина в медицине является несомненным плюсом данного препарата, поскольку трудности работы с ним хорошо известны. Наряду с индивидуальными генетическими особенностями пациентов, изменяющими активность варфарина, и многочисленными потенциально взаимодействующими лекарственными препаратами особенности рациона вносят значительный вклад в формирование риска терапии варфарином. Поэтому вопросник в первую очередь может быть рекомендован для оценки роли пищевых предпочтений в обеспечении безопасности и эффективности варфаринотерапии, а также в качестве инструмента для оценки роли приверженности респондентов модификации образа жизни, степени реализации рекомендаций врача в отношении индивидуальной коррекции диеты. Кроме того, вопросник позволяет выявлять роль нарушения диеты в развитии осложнений

[25], а также может служить инструментом исследований в области эпидемиологии питания. Предложенная методика количественной оценки риска пищевых взаимодействий позволяет использовать вопросник как в научных, так и в практических целях.

Используя вопросник, удалось выявить отсутствие значимых различий между здоровыми респондентами и респондентами, принимающими варфарин, по частоте и объему употребления пищевых продуктов, что может оказывать существенное влияние на риски терапии варфарином с учетом выявленного отсутствия модификации диеты. Системность и значимость данной проблемы стали еще более яркими после того, как было установлено, что различия между принимающими и не принимающими варфарин пациентами отсутствовали в подвыборках всех включенных в исследование регионов России и сопредельной области Республики Казахстан.

Дальнейших исследований требует определение границы риска алиментарных взаимодействий варфарина, поскольку генетические особенности, особенности лекарственной терапии и приверженности ей вносят существенный вклад в реализацию осложнений терапии варфарином, маскируя вклад алиментарного фактора. Однако уже сейчас вопросник можно использовать для мониторинга и обеспечения равномерности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, так необходимой при его приеме. В частности, с помощью вопросника авторами установлено практически полное отсутствие модификации диеты пациентами с ФП, принимающими варфарин [26], что может быть обусловлено как низкой приверженностью модификации образа жизни, так и недостаточной информированностью больных. Дальнейший анализ показал крайне низкую степень модификации диеты у лиц, принимающих варфарин, независимо от уровня их приверженности модификации образа жизни [27]. Изучение рациона питания больных с ФП в различных географических точках выявило отсутствие значимых региональных особенностей питания [28].

Учитывая, что сочетание недостаточной приверженности и небезопасного в отношении варфарина рациона делает риск терапии крайне высоким, мы предлагаем рассмотреть оценку риска пищевых взаимодействий в качестве одного из наиболее существенных факторов, влияющих на принятие решений о назначении варфарина пациентам с недостаточной приверженностью модификации образа жизни [29].

Заключение

Вопросник рационально использовать для сбора и последующего анализа локальных описательных и сравнительных результатов. В частности, с его помощью может быть получена информация о частоте и кратности употребления продуктов питания и о структуре рациона. Также вопросник может быть использован как инструмент оценки эффективности выполнения рекомендаций по модификации диеты.

Особый интерес, как клинический, так и научный, представляет сравнительная оценка питания конкретной исследовательской выборки пациентов из «групп риска» пищевых взаимодействий с «эталонной выборкой», отражающей пищевые предпочтения населения исследуемой территории. Для формирования «эталонных выборок» мы предлагаем включать в последующие планируемые исследования сопоставимые выборки здоровых добровольцев с выполнением у них аналогичной процедуры анкетирования и расчетом для каждого продукта питания суммы баллов и среднего балла.

К ограничениям исследования авторы относят небольшой объем выборок и незавершенный процесс валидации вопросника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации 2017 «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) [Russian Clinical Guidelines 2017 «Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation» of the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrocardiostimulation in cooperation with the Russian Society of Cardiology and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. (In Russ.)]. Available at: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199-267. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
4. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114-30. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001
5. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф. и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(3):116-26 [Melekhov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. The dynamics of application of anti-thrombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;23(3):116-26 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126
6. Бокерия О.Л., Копалиани Т.И. Откажемся ли мы от варфарина? *Анналы аритмологии*. 2016;13(2):87-95 [Bockeria OL, Kopaliani TI. Can we abandon warfarin? *Annals of Arrhythmology*. 2016;13(2):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.15275/annaritm.2016.2.4
7. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):538-45 [Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538-45 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545

8. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шемякина Н.Я., Алексеева А.С. Пациент-ориентированный подход как основа повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у коморбидных пациентов. Роль антикоагулянтных кабинетов. *Клиническая геронтология*. 2019;11-12:19-24 [Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Shemiakina NY, Alexeeva AS. Patient-centered approach as a basis for efficiency and safety improvement of antithrombotic therapy in patients with comorbidity. Role of anticoagulant cabinets. *Clinical gerontology*. 2019;11-12:19-24 (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499201911-12019-024
9. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Хруслов М.В., Пономарева И.В. Оценка клинической эффективности системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019;1:21-5 [Stoiko YuM, Zamyatin MN, Khruslov MV, Ponomareva IV. Evaluation of clinical efficiency of centralized monitoring system of international normalized ratio in patients with artificial heart valves. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2019;1:21-5 (In Russ.)].
10. Туманова С.А., Тришкина Н.Н., Горбунова Е.В., Барбараш О.Л. Эффективность длительной обучающей программы у пациентов с протезами клапанов сердца. *Кардиология*. 2017;57(3S):62-8 [Tumanova SA, Trishkina NN, Gorbunova EV, Barbarash OL. Effectiveness of a long-term education program in patients with prosthetic heart valves. *Kardiologiya*. 2017;57(3S):62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2406
11. Мукашева З.Ж., Воробьева С.Н., Дементьева Н.В. и др. Опыт работы школ для пациентов в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии». *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(2):105-7 [Mukasheva ZZh, Vorobyeva SN, Demytyeva NV, et al. The experience of work of school for the patients in "Federal centre of cardiovascular surgery". *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(2):105-7 (In Russ.)].
12. Сычев Д.А. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. СПб.: Профессия, 2016 [Sychev DA. Polypragmatism in clinical practice: problem and solutions. St. Petersburg: Profession, 2016. SPb.: Professiya, 2016 (In Russ.)].
13. Drug Interactions Checker. Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
14. Drug Interactions Checker. Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
15. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематология и трансфузиология*. 2012;2:7-21 [Galstyan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2012;2:7-21 (In Russ.)].
16. Huang M, Rigby AC, Morelli X, et al. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. *Nat Struct Biol*. 2003;9:751-8.
17. Tatsumi A, Kadobayashi M, Iwakawa S. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(4):826-9.
18. Booth SL, Centurelli VA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev*. 1999;57:288-96.
19. Николаев Н.А., Индутьный А.В., Скирденко Ю.П. и др. Генетические факторы эффективности антикоагулянтной терапии у лиц с нарушением сердечного ритма при умеренном и избыточном употреблении алкоголя. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6 [Nikolaev NA, Indutnyy AV, Skirdenko YuP, et al. Genetic factors of effectiveness of anticoagulation in patients with heart rhythm disorders at moderate and excessive use of alcohol. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;6 (In Russ.)]. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22863>
20. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:587-603.
21. Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):9-18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038
22. Козлова Т.В., Таратута Т.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(3):106-10 [Kozlova TB, Taratuta TV, Akseanova MB, Khlevchuk TV. Alternative therapy interaction with warfarin: what doctors should know. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(3):106-10 (In Russ.)].
23. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie Nawaf K, et al. Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):229-33. doi: 10.12669/pjms.321.8902
24. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297-334.
25. Свидетельство №2017615773 Рос. Федерация. Система количественной оценки пищевых предпочтений больных фибрилляцией предсердий автоматизированная (СКОПА); свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. Ю.П. Скирденко, Е.В. Чебаненко, Н.А. Николаев; заявитель и правообладатель: Федер. гос. образоват. учреждение Омск. гос. мед. ун-та №2017610238; заявл. 10.01.2017; зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ 24.05.2017. [Certificate No. 2017615773 Rus. Federation. The system of quantitative assessment of food preferences of patients with atrial fibrillation automated; certificate of official registration of the computer program. Yu. P. Skirdenko, E. V. Chabanenko, N. A. Nikolaev; applicant and copyright holder Omsk State Medical University. No. 2017610238; declared on 10.01.2017; registered in the register of computer programs on 24.05.2017 (In Russ.)].
26. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А. и др. Вынужденное пищевое поведение: насколько пациенты готовы следовать нашим рекомендациям? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;7(7):25-9 [Skirdenko YP, Nikolayev NA, Livzan MA, et al. Compelled feeding behavior: are patients ready to follow our recommendations? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;7(7):25-9 (In Russ.)].
27. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Клинически значимые пищевые предпочтения больных фибрилляцией предсердий: нозологические и региональные особенности. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):38-42 [Skirdenko JuP, Nikolaev NA. Clinically significant food preferences of patients with atrial fibrillation: a nosological and regional peculiarities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):38-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000026
28. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А. и др. Эффективность управления питанием в реальной клинической практике: вопросов больше, чем ответов. *Фарматека*. 2018;13:57-62 [Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Livzan MA, et al. Efficiency of nutrition management in real clinical practice: more questions than answers. *Farmateka*. 2018;13:57-62 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.57-62
29. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):58-64 [Skirdenko JP, Nikolayev NA. New approaches to individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

Поступила 20.04.2020



OMNIDOCTOR.RU

Сочетание саркоидоза и первичного билиарного холангита у пациентки с синдромом холестаза

М.Ю. Бровко¹, Л.А. Акулкина¹, М.В. Калашников¹, Т.П. Розина^{1,2}, Т.П. Некрасова¹, В.И. Шоломова^{1,2}, Д.В. Коновалов¹, А.Ш. Янакаева¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Первичный билиарный холангит и саркоидоз относятся к группе заболеваний печени, протекающих с преобладанием синдрома холестаза. Дифференциальная диагностика этих двух патологий основывается на совокупности данных анамнеза, а также объективного, лабораторного и инструментального обследования. Представленное наблюдение демонстрирует редкое сочетание у пациентки морфологически верифицированного поражения печени в рамках первичного билиарного холангита и саркоидоза. Несмотря на схожесть клинических проявлений, подходы к терапии данных заболеваний кардинально отличаются друг от друга, что указывает на необходимость исключения сочетанного поражения печени в сложных диагностических случаях.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, саркоидоз, холестаз

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Калашников М.В. и др. Сочетание саркоидоза и первичного билиарного холангита у пациентки с синдромом холестаза. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 193–198. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200620

Sarcoidosis and primary biliary cholangitis in a patient with cholestasis

M.Yu. Brovko¹, L.A. Akulkin¹, M.V. Kalashnikov¹, T.P. Rozina^{1,2}, T.P. Nekrasova¹, V.I. Sholomova^{1,2}, D.V. Konovalov¹, A.Sh. Yanakayeva¹, S.V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Primary biliary cholangitis and sarcoidosis are both cholestatic liver diseases. Currently, there are no established specific criteria for distinguishing the diseases from each other; diagnosis is based on the anamnesis, as well as the results of physical, laboratory and instrumental examination. The case report presents a female patient with a rare combination of histologically verified liver sarcoidosis and primary biliary cholangitis. Despite the similar clinical manifestations, the approaches to the treatment of these diseases are completely different, that underlines the importance of the differential diagnosis to exclude combined liver damage.

Keywords: primary biliary cholangitis, sarcoidosis, cholestasis

For citation: Brovko M.Yu., Akulkin L.A., Kalashnikov M.V., et al Sarcoidosis and primary biliary cholangitis in a patient with cholestasis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 193–198. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200620

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМА – антимитохондриальные антитела

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГЛУ – внутригрудной лимфатический узел

ПБХ – первичный билиарный холангит

ЩФ – щелочная фосфатаза

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) и саркоидоз являются системными заболеваниями с поражением печени, протекающими с преобладанием синдрома холестаза. В основе патогенеза ПБХ лежит прогрессирующая деструкция мелких внутрипеченочных желчных протоков, что ведет к развитию холестаза, а впоследствии – билиарного цирроза печени. Специфичным серологическим маркером ПБХ считается наличие антимитохондриальных антител (АМА), наиболее часто – АМА-M2-подтипа. Морфологически данная патология характеризуется наличием хронического негнойного деструктивного холангита, уменьшением количества желчевыводящих протоков (дуктопенией), в части

случаев – развитием единичных гранул в области портальных трактов [1].

Саркоидоз представляет собой хроническое гранулематозное заболевание неуточненной этиологии, которое может поражать различные органы и ткани. Патогенез саркоидоза в настоящее время остается не до конца ясным; основной гипотезой является развитие у генетически предрасположенных людей системного иммунного ответа на неидентифицированный антиген [2]. Гистологически в паренхиме печени и портальных трактах обнаруживаются эпителиоидно-клеточные гранулемы с клетками Лангханса без признаков казеозного некроза. Следует отметить, что поражение печени в рамках саркоидоза редко проявляется клинически, и для него, по сравнению с ПБХ, менее ха-

рактерно прогрессирующее с развитием цирроза, печеночной недостаточности и портальной гипертензии [3].

Учитывая определенное сходство морфологических и клинико-лабораторных проявлений ПБХ и саркоидоза, с одной стороны, и различные подходы к терапии обеих нозологий – с другой, проведение дифференциального диагноза очень важно для выбора правильной тактики лечения. Тем не менее указанные заболевания не являются взаимоисключающими и могут, хотя и редко, наблюдаться одновременно у одного и того же пациента [4–10]. В нашем наблюдении представлена пациентка с сочетанием поражения печени в рамках саркоидоза и ПБХ; обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению данных нозологий.

Сведения об авторах:

Бровко Михаил Юрьевич – к.м.н., зав. отд-нием пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Акулина Лариса Анатольевна – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4307-8882

Калашиников Михаил Владиславович – клинический ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4828-6338

Розина Тэона Павловна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7939-1416

Некрасова Татьяна Петровна – к.м.н., доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6376-9392

Коновалов Денис Владимирович – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0593-1309

Янакаева Алиса Шамильевна – врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7667-8289

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 41 год, по профессии – медсестра. Из анамнеза известно, что в III триместре второй беременности в феврале 2017 г. отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина, что расценено как холестаз беременных. Лабораторного контроля биохимических параметров крови после родоразрешения не проводилось.

С декабря 2017 г. пациентка начала отмечать периодическое повышение температуры тела до 38°C, появление болей в крупных и мелких суставах, сухого кашля, одышки при физической нагрузке, болезненных красноватых участков уплотнения на коже обеих голеней. При флюорографии выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), подтвержденное данными компьютерной томографии органов грудной клетки. С целью морфологической верификации патологического процесса в феврале 2018 г. выполнена видеоассоциированная торакоскопическая биопсия ВГЛУ; по данным гистологического заключения в ткани лимфоузла обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без признаков казеозного некроза (рис. 1). Установлен диагноз саркоидоза с поражением ВГЛУ; в конце февраля 2018 г. начата терапия глюкокортикостероидами – преднизолоном в дозировке 35 мг/сут, с выраженным положительным эффектом в виде полного регресса указанных симптомов. С мая 2018 г. начато постепенное снижение дозировки преднизолона до полной отмены в сентябре того же года.

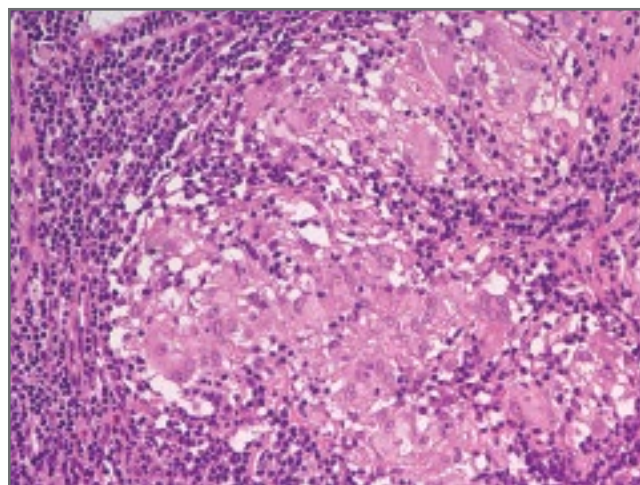
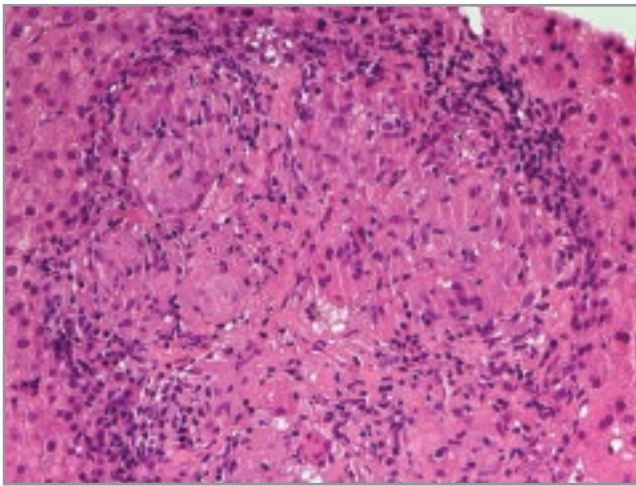


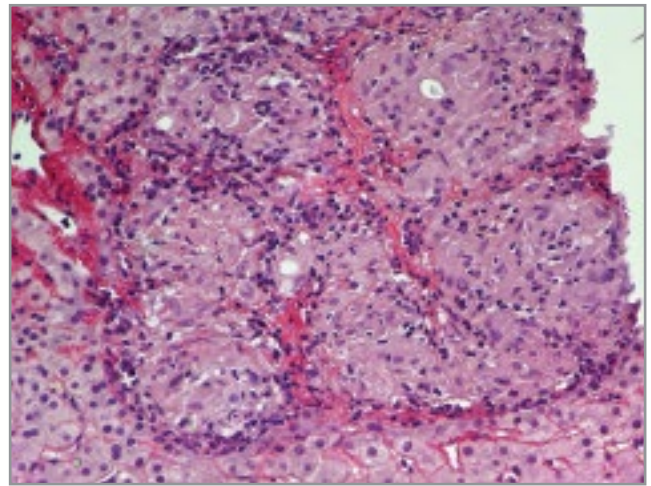
Рис. 1. ВГЛУ. Лимфоидная ткань вытеснена дискретными эпителиоидно-клеточными гранулемами без казеозного некроза. Окраска гематоксилин-эозином; ×200.

Контактная информация:

Шоломова Виктория Игоревна – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(499)248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8785-7968



а



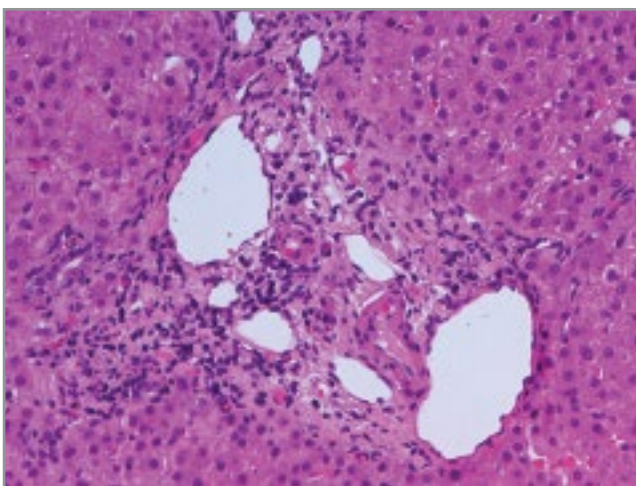
б

Рис. 2. Характерное для саркоидоза поражение печени: а – в паренхиме определяется конгломерат нессливающихся эпителиоидно-клеточных гранул. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$; б – между гранулемами в конгломерате определяются тонкие прослойки соединительной ткани. Пикросириус; $\times 200$.

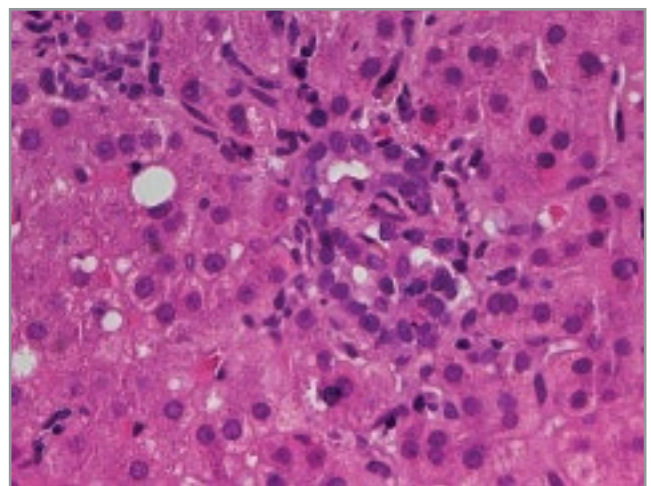
В июле 2018 г. при биохимическом анализе крови выявлено повышение активности ЩФ до 858 ед/л (норма 70–360), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 62 ед/л (норма 0–40), аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 216 ед/л (норма 0–40) при отсутствии серологических маркеров вирусов гепатита В и С (с 2017 по июль 2018 г. указанные лабораторные показатели не исследованы). В ноябре 2018 г., через 1,5 мес после окончания терапии глюкокортикостероидами, у пациентки развился рецидив суставного синдрома, наросли одышка при физической нагрузке и общая слабость, периодически отмечалось повышение температуры до субфебрильных значений. Кроме того, больная отметила появление интенсивного кожного зуда, не купирующегося приемом антигистаминных препаратов.

В связи с ухудшением состояния пациентка госпитализирована в Университетскую клиническую больницу №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалобами на кожный зуд, мигрирующие боли в крупных суставах, мелких суставах обеих кистей и стоп, умеренную

одышку при физической нагрузке. По данным биохимического анализа крови сохранялись признаки холестаза: повышение активности ЩФ до 2434 ед/л (норма 70–360), γ -глутамилтранспептидазы до 404 ед/л (норма 0–73). Также отмечался умеренный цитолиз – повышение активности АСТ до 91 ед/л (норма 0–34) и АЛТ до 137 ед/л (норма 0–49). Кроме признаков поражения печени выявлено повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) до 129 ед/л (норма 20–70). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечались умеренная гепатомегалия, увеличение размеров внутрибрюшных лимфоузлов до 14 мм, без признаков очагового поражения печени, селезенки, портальной гипертензии и внепеченочного холестаза. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки отмечались умеренные интерстициальные изменения в легких, минимальная внутригрудная лимфаденопатия до 12 мм при отсутствии признаков вентиляционных нарушений во время исследования функции внешнего дыхания.



а



б

Рис. 3. Характерное для ПБХ поражение печени: а – исчезновение желчных протоков в портальных трактах – дуктопения. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 100$; б – очаговая пролиферация новообразованных желчных протоков – билиарная метаплазия с немногочисленными расположенными между протоками лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$.

Тогда же впервые выявлены антинуклеарные антитела в титре 1:5120, а также АМА-M2, что позволило установить диагноз ПБХ. Принимая во внимание наличие верифицированного диагноза саркоидоза ВГЛУ, для уточнения характера поражения печени проведена чрескожная пункционная биопсия. По результатам гистологического исследования выявлены признаки сочетанного поражения печени в рамках саркоидоза [конгломерат из нессливающихся эпителиоидно-клеточных гранул в паренхиме печеночной долики] (рис. 2) и ПБХ (дуктопения, пролиферация желчных протоков); рис. 3.

В соответствии с результатами клинко-лабораторного и морфологического исследования диагноз пересмотрен в пользу сочетания ПБХ и саркоидоза с поражением печени, ВГЛУ и системными проявлениями (лихорадка, артралгии). Возобновлена терапия преднизолоном в дозировке 20 мг/сут, с выраженным положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, исчезновения одышки и артралгий. Кроме того, пациентке начата терапия урсодезоксихолевой кислотой в дозировке 1000 мг/сут (из расчета 15 мг/кг в сутки), в результате чего полностью регрессировал кожный зуд.

При динамическом обследовании в марте 2019 г., через 3 мес от начала проведения комбинированной терапии, отмечена выраженная положительная динамика: уменьшилась выраженность холестаза и цитолиза [ЩФ 705 ед/л (норма 70–360), γ -глутамилтранспептидазы до 112 ед/л (норма 0–73), АСТ 36 ед/л (норма 0–40), АЛТ 52 ед/л (норма 0–40)]; активность АПФ – 116 ед/л (норма 20–70), регрессировали интерстициальные изменения в легких. Доза преднизолона медленно снижена до полной отмены без развития рецидива ранее описанных клинических проявлений в течение последующих 7 мес; прием урсодезоксихолевой кислоты продолжен в прежней дозе.

Обсуждение

Дифференциальный диагноз между саркоидозом с поражением печени и ПБХ основывается на совокупности данных анамнеза, а также объективного, лабораторного и инструментального обследования. Кроме того, в редких случаях возможно сочетанное развитие обеих патологий [4–10]. При этом не всегда можно четко оценить вклад каждой из них в развитие поражения печени [7].

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание, может иметь многообразные проявления. В основе патогенеза заболевания лежит развитие воспалительного процесса, который преимущественно опосредуется Т-хелперами 1-го типа и макрофагами и ведет к формированию неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул [11]. Саркоидоз чаще диагностируется у пациентов в возрасте от 25 до 40 лет, несколько чаще болеют женщины [13]. Поражение печени при саркоидозе отмечается достаточно часто: 60–65% по данным морфологических исследований [12]. У большинства пациентов с саркоидозом поражение печени протекает бессимптомно. Гепатомегалия присутствует более чем у 1/2 больных. Отклонения печеночных функциональных тестов выявляются приблизительно у 35% пациентов [13]. В 90% случаев отмечается повышение активности ЩФ, в 50–70% – аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы, уровней общего и прямого билирубина [14].

ПБХ относится к группе аутоиммунных заболеваний печени и характеризуется наличием специфичных антимитохондриальных аутоантител.

Характерно развитие негнойного деструктивного холангита с поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков с вторичным формированием гранулематозного воспаления вокруг пораженных желчных протоков. ПБХ, по сравнению с саркоидозом, значительно чаще развивается у женщин, чем у мужчин (соотношение мужчины/женщины – 9–12:1), дебют заболевания в 90–95% случаев приходится на возрастной период от 40 до 50 лет [1]. При ПБХ в дебюте заболевания часто отмечаются неспецифические проявления, такие как усталость, повышенная утомляемость, а также кожный зуд, который может задолго предшествовать развитию лабораторного синдрома холестаза [15]. Желтуха выявляется редко и обычно считается проявлением продвинутых стадий заболевания.

Специфических лабораторных маркеров саркоидоза печени не существует. Диагностическая и прогностическая ценность определения активности АПФ в сыворотке крови окончательно не определена. Несмотря на низкую чувствительность (приблизительно 60%), определение активности АПФ может служить дополнением к диагнозу, поставленному клинически и гистологически, а также применяться для оценки активности заболевания в динамике и эффективности лечения [16]. При проведении дифференциальной диагностики холестатического поражения печени повышение сывороточной активности АПФ свидетельствует в пользу диагноза саркоидоза, хотя данный лабораторный феномен также может наблюдаться у части пациентов с поражением паренхимы печени другой этиологии [17].

Диагноз саркоидоза требует морфологической верификации, особенно при наличии изолированного поражения печени. Типичным признаком саркоидоза печени является развитие одиночных или сливных неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул, для которых типичны расположение в виде конгломератов в паренхиме и/или портальной строме, а также дискретный характер распределения. Составляют гранулемы из скоплений эпителиоидных клеток и единичных многоядерных гигантских клеток, расположенных центрально; периферическую зону гранулемы занимают лимфоциты (преимущественно CD4+), макрофаги и фибробласты [1, 16]. По сравнению с гранулемами при ПБХ они более крупные и имеют четкие контуры. Плотность расположения желчных протоков при саркоидном поражении печени не меняется. При прогрессировании заболевания гранулематозное воспаление может приводить к развитию фиброза с последующим нарушением гистоархитектоники печени с развитием цирроза, однако происходит это достаточно редко [14].

Диагноз ПБХ основывается на выявлении у пациента одного из нижеперечисленных сочетаний критериев, предложенных Американской ассоциацией гастроэнтерологов [18]:

1) повышения активности ЩФ в сочетании с наличием АМА (в титре выше 1:40 по данным иммунофлуоресцентного или более 25 единиц – по результатам иммуноферментного анализа – ИФА);

2) повышения активности ЩФ при отсутствии АМА и/или антинуклеарных антител в сочетании с признаками деструктивного холангита с поражением междольковых желчных протоков по данным биопсии печени;

3) повышения активности ЩФ при отсутствии АМА, но с наличием ПБХ-специфичных антител (sp-100, gp-210).

АМА в титре более чем 1:40 выявляются приблизительно у 90% пациентов с ПБХ и, как правило, отсутствуют у па-

циентов с изолированным саркоидным поражением печени. В то же время неспецифическое незначительное повышение титра АМА также может наблюдаться при ряде других заболеваний печени, а также у здоровых людей [7]. Необходимо определение АМА-М2 при доступности этого исследования. Другим иммунологическим отклонением, ассоциированным с ПБХ, но не являющимся критерием диагноза, считается повышение уровня иммуноглобулинов класса М [1].

Определенные гистологические признаки помогают различить гранулемы при ПБХ и саркоидозе. В первом случае чаще выявляются повреждение эпителия желчных протоков и исчезновение мелких внутрипеченочных желчных протоков. В портальных трактах обнаруживается инфильтрация из CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также макрофагов, эозинофилов и NK-клеток [13]. Дуктопения (уменьшение количества внутрипеченочных желчных протоков) – типичное проявление ПБХ, однако в редких случаях также может наблюдаться и при саркоидозе печени [17]. В то же время наличие плотных перидуктальных воспалительных инфильтратов в сочетании с выраженным повреждением эпителия желчных протоков (florid duct lesions), которое является характерным для ПБХ, при саркоидозе отмечается редко. Гранулемы при ПБХ состоят преимущественно из эпителиоидных клеток; изредка выявляются единичные многоядерные гигантские клетки [1]. Для продвинутых стадий поражения печени при ПБХ характерны вовлечение в патологический процесс большинства портальных трактов, неровная форма желчных протоков, выраженные дуктопении и фиброз [5].

Подходы к терапии саркоидоза печени и ПБХ значительно различаются. При саркоидозе назначается иммуносупрессивная терапия, при этом препаратами 1-й линии являются глюкокортикостероиды [3]. Лекарственные средства, применяемые в терапии саркоидоза печени, также включают в себя цитостатики, генно-инженерные иммунобиологические препараты, прежде всего – ингибиторы фактора некроза опухоли α [19].

Основу терапии ПБХ составляет пожизненный прием препаратов урсодезоксихолевой и/или обетихолевой кислоты, что достоверно улучшает прогноз жизни пациентов. При раннем начале лечения продолжительность жизни большинства пациентов не отличается от таковой для здоровых людей. В то же время ни в одном из проведенных клинических исследований не доказана эффективность иммуносупрессивной терапии в лечении ПБХ [1].

В представленном нами клиническом наблюдении диагноз саркоидоза у пациентки подтвержден гистологически наличием эпителиоидно-клеточных гранул в ткани печени и ВГЛУ в сочетании с системными проявлениями заболевания. Диагноз ПБХ установлен на основании наличия всех трех критериев данной нозологии – синдрома холестаза, аутоантител АМА-М2-типа, а также морфологических признаков ПБХ по результатам биопсии.

В литературе ранее описаны случаи перекрестного синдрома в виде одновременного развития ПБХ и саркоидоза [4–10]. Чаще имело место саркоидное поражение кожи и/или легких, тогда как одновременное наличие поражения печени в рамках саркоидоза и ПБХ выявлялось крайне редко. Одно из наиболее подробных описаний представлено С. Stanca и соавт. в 2005 г. [7]: пациент с прогрессирующим холестатическим заболеванием печени, приведшим к развитию терминальной печеночной недостаточности, которая потребовала проведения трансплан-

тации печени. Так как ранее больному установлен диагноз саркоидоза легких, гранулематозное поражение печени расценивалось исходно также в рамках саркоидоза, однако затем выявление АМА в диагностическом титре подтвердило также наличие ПБХ.

С. Rudzki и соавт. [9] и Е. Fagan и соавт. [10] представили ряд клинических описаний пациентов с ПБХ и саркоидозом легких, где ни в одном случае не отмечалось развития саркоидоза печени. Р. Hughes и С. McGavin [6] описали пациентку, у которой диагностирован саркоидоз с поражением кожи, слизистой оболочки носовой полости, легких, слезных и слюнных желез. Кроме того, у данной больной отмечалось развитие гранулематозного гепатита с иммунологическими маркерами ПБХ, а также миозита.

Следует отметить, при ПБХ возможно развитие ряда внепеченочных проявлений, в том числе интерстициального поражения легких. Так, ПБХ-ассоциированные респираторные симптомы могут включать в себя кашель – сухой или с отделением мокроты, одышку при физической нагрузке. Отклонения функциональных легочных параметров, в частности снижение диффузионной способности легких (рестриктивные вентиляционные нарушения), развитие различных вариантов интерстициальной пневмонии, описаны у части пациентов с ПБХ [20, 21]. Таким образом, выявление интерстициального поражения легких и/или внутригрудной лимфаденопатии у пациента с морфологической картиной гранулематозного поражения печени и серологическими маркерами ПБХ требует тщательного проведения дифференциальной диагностики ПБХ и саркоидоза.

В настоящее время число описанных случаев перекреста ПБХ и саркоидоза остается слишком малым, чтобы однозначно предположить существование этиологической связи между этими двумя заболеваниями, несмотря на сходную клиническую и патоморфологическую картину. N. Rajogiya и соавт. [4] проанализировали данные 1510 пациентов с саркоидозом с целью выявления ассоциации между данной патологией и различными аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. Из 1510 человек только у 3 диагностирован ПБХ; данные результаты предполагают отсутствие значимой ассоциации между развитием ПБХ и саркоидоза, учитывая столь низкую одновременную частоту их встречаемости.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует редкое сочетание ПБХ и саркоидоза с поражением печени, подтвержденное как по данным клинико-лабораторного обследования, так и морфологически. Следует отметить, что окончательный диагноз установлен только после морфологического исследования ткани печени, что подчеркивает важность проведения биопсии в сложных диагностических ситуациях.

Данный пример демонстрирует возможность сочетания двух редких холестатических заболеваний печени со сходной клинико-лабораторной симптоматикой у одного и того же пациента, что указывает на необходимость проведения полноценного обследования с целью исключения широкого спектра альтернативных нозологий, даже среди пациентов с ранее морфологически верифицированным диагнозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hirschfield GM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383(9923):1155-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7
- Саркоидоз. Клинические рекомендации. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ИМА-пресс, 2009; с. 54 [Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. N.A. Mukhina. Moscow: IMA-PRESS, 2009; p. 54 (In Russ.)].
- Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DG, et al. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J.* 2009;85(2003):233-7. doi: 10.1136/pgmj.2008.067769
- Kishor S, Turner ML, Borg BB, et al. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):326-35. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.031
- Hughes P, McGavin CR. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with co-existing myositis. *Thorax.* 1997;52(2):201-2. doi: 10.1136/thx.52.2.201
- Stanca CM, Fiel MI, Allina J, et al. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? *Semin Liver Dis.* 2005;25(3):364-70. doi: 10.1055/s-2005-916327
- Karlish AJ, Thompson RP, Williams R. A case of sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1969;2(7620):599. doi: 10.1016/S0140-6736(69)90306-7
- Rudzki C, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic intrahepatic cholestasis of sarcoidosis. *Am J Med.* 1975;59(3):373-87. doi: 10.1016/0002-9343(75)90396-4
- Fagan EA, Moore-Gillon JC, Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *N Engl J Med.* 1983;308(10):572-5. doi: 10.1056/NEJM198303103081006
- Zissel G, Prasse A., Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):390-403. doi: 10.1055/s-0030-1262208
- Holmes J, Lazarus A. Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon.* 2009;55:675-92. doi: 10.1016/j.disamonth.2009.05.002
- Alempijević T, Sokić-Milutinović A, Toncev L, et al. Primary biliary cirrhosis and hepatic sarcoidosis – a case report. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(1):83-6. doi: 10.2298/vsp1401083a
- Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol.* 2006;5(4):251-6. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31983-0
- Prince MI, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology.* 2002;123:1044-51. doi: 10.1053/gast.2002.36027
- Syed U, Alkhawam H, Bakhit M, et al. Hepatic sarcoidosis: pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(9):1025-30. doi: 10.1080/00365521.2016.1177856
- Farouj NE, Cadranel JF D, Mofredj A, et al. Ductopenia related liver sarcoidosis. *World J Hepatol.* 2011;3(6):170-4. doi: 10.4254/wjh.v3.i6.170
- Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3
- Ayyala U, Padilla M. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(6):475-83. doi: 10.1007/s11938-006-0004-9
- Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E. Respiratory system involvement in chronic liver diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:635-42. doi: 10.20452/pamw.1980
- Koksal D, Koksal AS, Gurakar A. Pulmonary Manifestations among Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:258-62. doi: 10.14218/JCTH.2016.00024

Поступила 07.02.2020



OMNIDOCTOR.RU

Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении язвенного колита

О.А. Саблин, В.В. Черноусова, А.Д. Комлев

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Месалазин – базисный препарат для лечения язвенного колита (ЯК). Большинство пациентов с левосторонним и тотальным колитом получают препарат перорально в течение многих лет. В настоящее время в литературе немного информации о переносимости и безопасности длительного приема месалазина. К очень редким побочным эффектам терапии ЯК месалазином со стороны органов дыхания относят легочную эозинофилию, легочные инфильтраты и неспецифический пневмонит. В статье представлен клинический случай развития интерстициального поражения легких по типу пневмонита на фоне 3-летнего приема препарата месалазин у молодого пациента с ЯК. Показаны трудности диагностики данного заболевания из-за внезапной манифестации пневмонита, выраженности интоксикационного синдрома, схожести клинико-рентгенологических проявлений с внебольничной полисегментарной пневмонией. Продемонстрированы ограничения современных методов лабораторной и инструментальной диагностики при дифференциации диссеминированных поражений легочной ткани, а также важность элиминационного лечения месалазин-индуцированного пневмонита.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, побочные эффекты, месалазин-индуцированное поражение легких, пульмонит, лекарственно-индуцированные поражения легких

Для цитирования: Саблин О.А., Черноусова В.В., Комлев А.Д. Месалазин-индуцированный пневмонит при лечении язвенного колита. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 199–203. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200618

Lung disease/pneumonitis in a patient with ulcerative colitis due to mesalazine

O.A. Sablin, V.V. Chernousova, A.D. Komlev

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

Mesalazine is a main medicine for treatment of ulcerative colitis. Most patients of left-sides and total colitis receive oral mesalazine for many years. Currently, there is a little information about the tolerability and safety of long-term use of mesalazine. The eosinophilic pneumonia, organizing pneumonia, and nonspecific interstitial pneumonia are very rare adverse effects of ulcerative colitis treatment with mesalazine. The article presents case of the development interstitial lung disease induced by mesalazine under long-term maintenance treatment for three years in the young patient with ulcerative colitis. It shows the difficulties in diagnosing this disease due to the work-long low-grade fever in manifestation of pneumonitis, the similarity of clinical and radiological manifestations (diffuse bilateral pattern in chest imaging). The article demonstrates the limitations of modern laboratory and instrumental diagnostic methods for the differentiation of disseminated lesions of the lung tissue, and shows the importance of elimination treatment of mesalazine-induced pneumonitis.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, adverse effects, mesalazine-induced lung injury, pulmonitis, drug-induced lung lesions

For citation: Sablin O.A., Chernousova V.V., Komlev A.D. Lung disease/pneumonitis in a patient with ulcerative colitis due to mesalazine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 199–203. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200618

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ЯК – язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) относится к хроническим иммунопатологическим воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) с локализацией процесса в толстой кишке. Лечение ЯК направлено на достижение клинико-эндоскопической

ремиссии, для индукции которой используются системные (преднизолон) и топические глюкокортикостероиды (будесонид), цитостатическая терапия, 5-аминосалициловая кислота (сульфасалазин) и ее производные (месалазин), тиопурины и генно-инженерная – биологическая терапия [1, 2].

Для поддержания ремиссии применяют иммуносупрессоры и препараты 5-аминосалициловой кислоты. Препарат

Сведения об авторах:

Саблин Олег Александрович – д.м.н., проф., зав. клиническим отд. терапии и профпатологии. ORCID: 0000-0002-2597-1220

Комлев Александр Дмитриевич – к.м.н., доц., зав. клиническим отд. пульмонологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-6929-4073

Контактная информация:

Черноусова Вера Владимировна – врач-терапевт отд. терапии клинического отд. терапии и профпатологии. Тел.: +7(923)276-16-32; e-mail: vervlabet@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6798-1857

месалазин – активный компонент сульфасалазина, ингибирует синтез свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты (особенно лейкотриенов) – медиаторов воспаления, тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. Данный препарат широко применяется при терапии всех форм ЯК, является основным базисным средством противорецидивного лечения ЯК. Прием цитостатиков и глюкокортикостероидов ограничен ввиду широкого спектра побочных эффектов и нецелесообразности применения этих лекарственных средств в случае отсутствия внекишечных проявлений.

Согласно зарубежным данным заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 на 100 тыс. человек [3]. Заболевание в большинстве случаев характеризуется торпидным рецидивирующим течением, коморбидностью и частыми нежелательными явлениями на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. При этом тотальный колит развивается в среднем у 55% пациентов, левосторонний – в 34% [4].

Далее приводим описание течения заболевания у больного ЯК, которое осложнилось пневмонитом на фоне длительного приема месалазина. Показаны трудности дифференциального диагноза между лекарственно-индуцированным поражением легочной ткани, внебольничной полисегментарной пневмонией и внекишечными проявлениями ЯК.

Цель – на клиническом примере рассмотреть сложности первичной диагностики пневмонита, трудности дифференциального диагноза с другими интерстициальными легочными заболеваниями, возможности лечения на фоне ЯК.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 30 лет, поступил в отделение терапии и проктологии клиники №1 ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» 25.06.2019 с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр в течение недели, сухой кашель, диарею до 4 раз в сутки с периодической примесью прожилок крови в кале. Пациент в конце 2015 г. впервые заметил примесь крови в кале, обследован, и при колоноскопии впервые диагностирован язвенный панколит. В этой связи пациент с 2016 г. начал принимать месалазин в виде таблеток 3,0 г/сут. Через 5 мес на фоне улучшения состояния (исчезновения диареи и крови в кале) пациент предпринял попытку перейти на поддерживающую дозу месалазина – 1,5 г/сут. Но в связи с неэффективностью терапии, проявившейся учащением стула, появлением слизи и крови в кале, с 2018 г. к терапии добавлен будесонид в виде микронизированной формы (Кортимент) в дозировке 9 мг/сут.

При контрольной колоноскопии в ноябре 2018 г. выявлено снижение активности ЯК (панколит с активностью US-DAI 2 балла), вследствие этого отменен будесонид и продолжена базисная терапия препаратом месалазин в таблетках в дозе 3,0 г/сут. На фоне лечения отмечались улучшение состояния пациента, исчезновение диареи, явлений кишечной диспепсии, и при колоноскопии в апреле 2019 г. верифицирована эндоскопическая ремиссия. Пациент снизил дозировку месалазина до 1,5 г/сут.

В июне 2019 г. у пациента без видимых причин появились субфебрилитет, слабость, потливость, в связи с чем он обратился к отоларингологу, который диагностировал риносинусит. Назначено местное лечение. Однако из-за сохранения субфебрильной температуры, диареи, появления кашля и крови в кале пациент госпитализирован в отдел

терапии и проктологии клиники №1 ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова».

При поступлении у больного отмечались бледность кожных покровов, частота дыхательных движений 18 в минуту, лихорадка до 38°C, жесткое дыхание при auscultации легких, хрипы не выслушивались. В крови определялись признаки высокой воспалительной активности (СОЭ – 56 мм/ч, С-реактивный белок – 166 мг/л, лейкоцитоз – $13 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген – 8 г/л, тромбоцитоз – до $850 \times 10^9/\text{л}$). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, при которой выявлены признаки полисегментарной пневмонии – очаги билатеральной инфильтрации в различных сегментах легких, расположенные преимущественно субплеврально. В S₁, S₂ с распространением вдоль междолевой плевры и парамедиастинально, в S₃, S₆, S₈, S₉, S₁₀ правого легкого и S₂, S₃, S₆, S₈, S₉ левого легкого определялись зоны консолидации неправильной формы, с широким основанием, обращенные к костальной плевре, видимыми просветами бронхов на их фоне, стенки которых неравномерно утолщены (рис. 1).

Учитывая клинико-лабораторные и инструментальные данные, начата внутривенная антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сут, метронидазол 1 г/сут). Кроме этого, пациент получал месалазин 3,0 г/сут, отхаркивающие препараты (Флуифорт 0,6 г/сут) и пробиотики (Энтерол). По результатам анализов кала исключены кишечные инфекции (клостридиальная инфекция, сальмонеллез, иерсиниоз) и гельминтозы.

На фоне терапии отмечена положительная клиническая динамика, нормализовалась температура, уменьшились кашель, слабость, потливость. Сохранился кашицеобразный стул до 3 раз в сутки, периодически с примесью прожилок крови. При контрольной МСКТ легких, на 8-й день лечения, инфильтративные изменения сохранялись в прежнем объеме. В лабораторных показателях на 7-е сутки лечения отмечалось снижение СОЭ до 15 мм/ч, С-реактивного белка до 8,4 мг/л, но обращали на себя внимание нарастающий тромбоцитоз до $1187 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз до $18 \times 10^9/\text{л}$.

При колоноскопии определялся панколит (UCEIS 3 балла). Слизистая оболочка ободочной кишки выражено гиперемирована, отечна, контактно ранима, с многочисленными псевдополипами, размером до 0,4–0,6 см, многочисленными плоскими эрозиями небольшого размера, сосудистый рисунок очагово смазан. Слизистая сигмовидной кишки во всех отделах выражено гиперемирована, отечна, контактно-ранима, с одиночными псевдополипами размером до 0,8 см, сосудистый рисунок очагово смазан. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, очагово слабо гиперемированная, с одиночными псевдополипами. Определялись долихосигма, хронический комбинированный геморрой в стадии ремиссии. При гистологии в биоптатах фиксировались хронический колит с умеренной, местами с выраженной активностью, формирующиеся множественные гиперпластические полипы ободочной кишки.

Учитывая отсутствие положительной динамики в рентгенологической картине, сохранение признаков лабораторной активности процесса, произведена смена антибактериальной терапии на меропенем 3,0 г/сут.

В связи с высоким тромбоцитозом пациент осмотрен гематологом, который на основании обследования (протромбин, фибриноген, активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, антитромбин III, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фактор VIII, протеин С, определение мутаций V617F гена янус-киназы

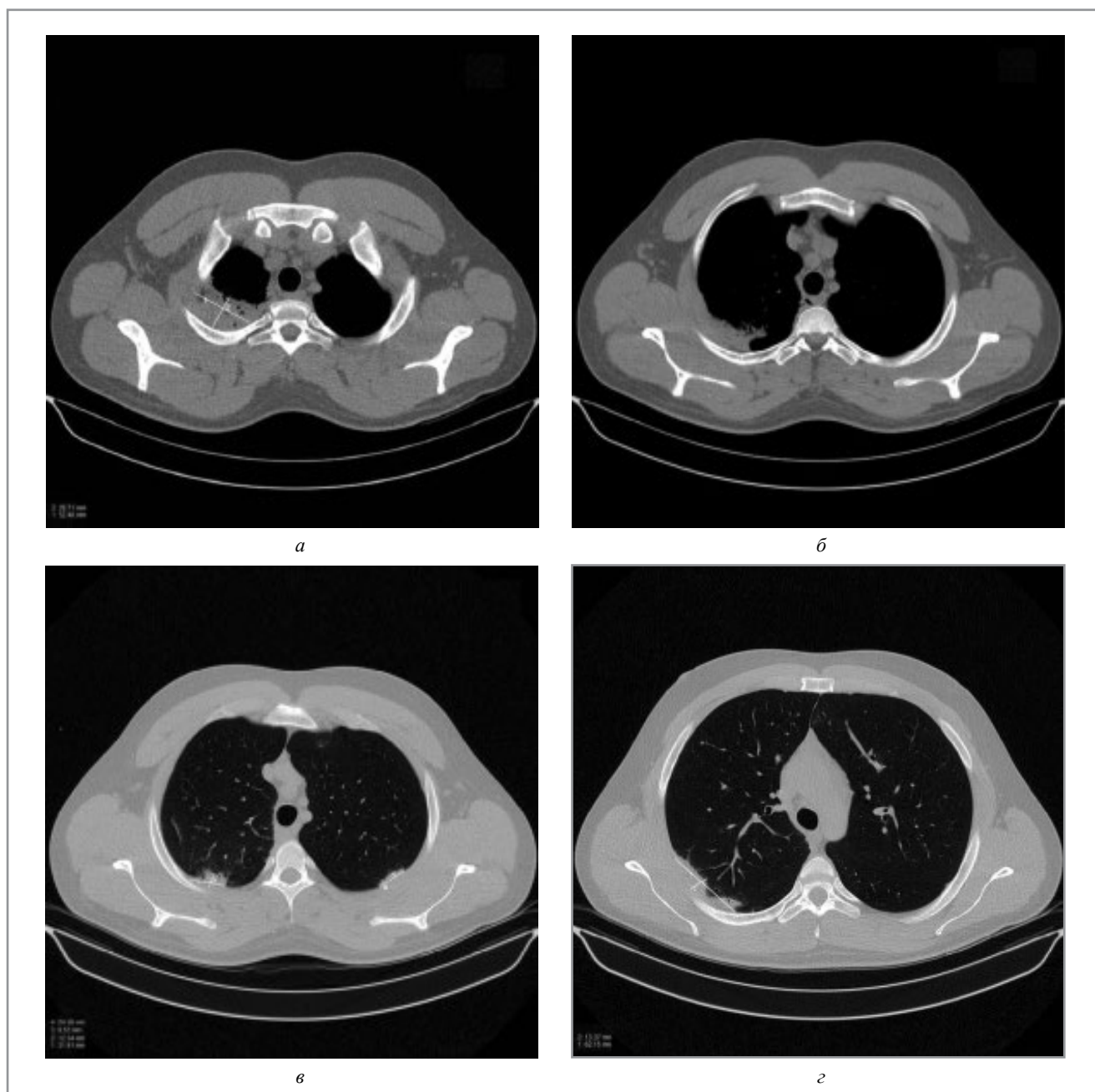


Рис. 1. Результаты МСКТ органов грудной клетки пациента С. при поступлении в отделение: а – срез легких (887 мм), с очагом верхней доли размером 29×52 мм; б – срез на уровне 902 мм; в – на уровне 911 мм; г – на уровне 948 мм.

2, делеций в 12-м экзоне гена янус-киназы 2, мутаций в 9-м экзоне гена кальретикулина и мутаций W515 гена рецептора тромбопоэтина) исключил миелопролиферативное заболевание и нарушения гемостаза.

Ввиду высокого риска тромбоза исключена тромбоэмболия легочных артерий (эхокардиограмма без признаков легочной гипертензии, D-димер – 257 нг/мл). Последующая МСКТ в ангиорежиме не выявила эмболов, флотирующих тромбов, однако сохранялись очаги консолидации, не обнаружено признаков пневмофиброза.

Учитывая неизменность рентгенологической картины инфильтративных изменений в легких, заподозрен лекарственный пневмонит, вызванный длительным приемом месалазина.

При бронхоскопии выявлен умеренно выраженный диффузный катаральный эндобронхит. При цитологическом

исследовании промывных вод бронхов в небольшом количестве обнаружены клетки плоского и призматического эпителия без признаков атипии, единичные лейкоциты и единичные альвеолярные макрофаги; цитология и полимерная цепная реакция на микобактерию туберкулеза – отрицательные. Не выявлена спонтанная и индуцированная активация базофилов с препаратом месалазин.

Признаков эозинофильной пневмонии не обнаружено (иммуноглобулин Е сыворотки и эозинофилы периферической крови в пределах нормы, в бронхоальвеолярном лаваже эозинофилы не обнаружены). Исключена атипичная пневмония на фоне ВИЧ-инфекции.

На 14-й день лечения пациента принято решение об отмене месалазина, а для лечения ЯК к терапии добавлен перорально будесонид 9 мг/сут.

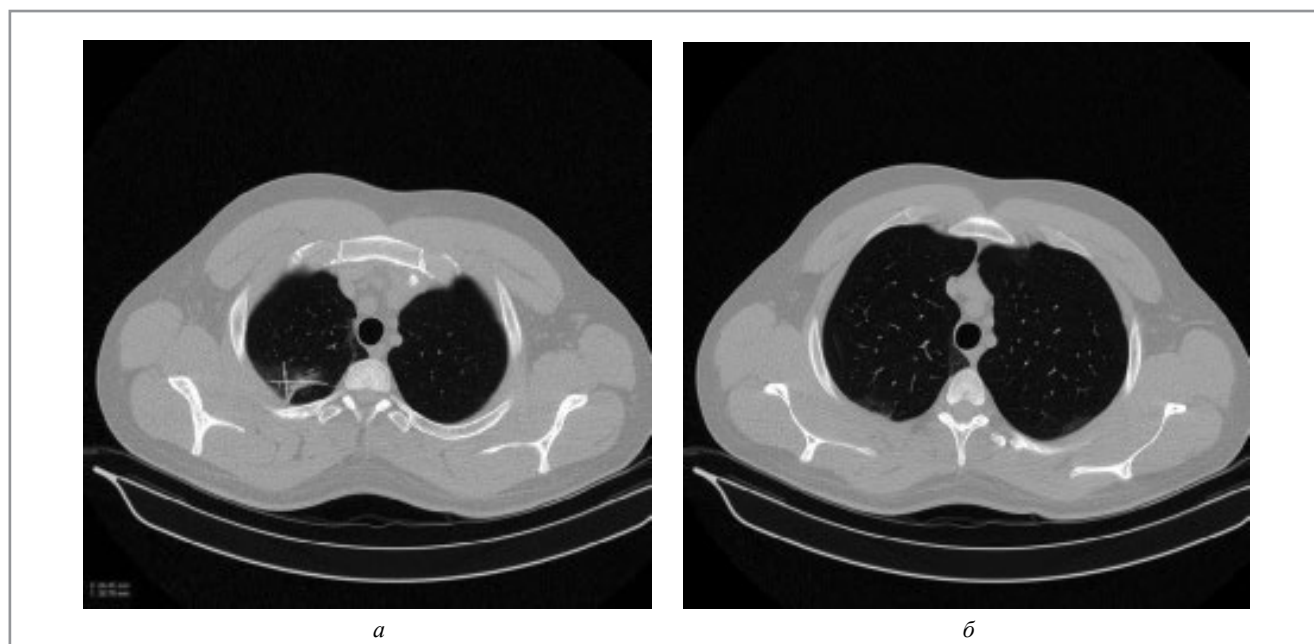


Рис. 2. Результаты МСКТ органов грудной клетки пациента С. Через 7 дней после отмены месалазина: а – срез 887 мм; б – 902 мм.

Данная тактика привела к существенному и быстрому улучшению рентгенологической картины в легких. Результаты контрольной МСКТ через 7 дней после отмены месалазина демонстрировали выраженную положительную динамику в виде уменьшения инфильтрации легочной ткани, явления консолидации приобрели вид «матовости» (рис. 2). При анализе данных МСКТ через 1,5 мес после отмены препарата отмечались положительная динамика в виде тотального регресса инфильтративных изменений в легких, а также нормализация воспалительных маркеров крови, но сохранялся легкий тромбоцитоз ($424 \times 109/\text{л}$), вероятно, из-за активности ЯК.

Обсуждение

Согласно инструкции к препарату месалазин к очень редким побочным эффектам со стороны органов дыхания относят альвеолит, легочную эозинофилию, легочные инфильтраты и пневмонит.

Лекарственно-индуцированные поражения легких уступают только поражению кожи и пищеварительной системы [5]. Выделяют два основных механизма лекарственно-индуцированных поражений легких. Первый из них связан с прямой пневмотоксичностью, а второй – иммуноопосредованный. К препаратам с прямой пневмотоксичностью относятся цитостатики, нитрофураны, амиодарон, сульфасалазин, трициклические антидепрессанты и др.

Учитывая редкость лекарственной пневмотоксичности (3% от всех лекарственно-индуцированных интерстициальных поражений легких), их диагностика в рутинной клинической практике затруднена. Ведущим диагностическим маркером остается связь приема препарата с развитием разнообразных инфильтративных изменений легочной ткани. Основным инструментальным методом диагностики является компьютерная томография (КТ) легких высокого разрешения. Нередко приходится прибегать к диагностической бронхоскопии с анализом бронхоальвеолярного лаважа. Всегда в перечень дифференциального диагноза должна

входить микобактериальная инфекция ввиду ее широкого распространения среди населения, высокого риска развития у лиц на иммуносупрессивной терапии.

Легкие – одна из наиболее частых мишеней лекарственных поражений, уступают по частоте лишь коже и пищеварительной системе [6]. Клинические признаки лекарственных пневмопатий представлены широким спектром: от малосимптомных «летучих» инфильтратов до жизнеугрожающих состояний – тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. Тревожным симптомом является нарастающая одышка как признак критического ухудшения респираторной функции, для чего в некоторых случаях проводится комплексное исследование функции легких.

Инфильтраты имеют диффузный или реже локализованный характер с преимущественным вовлечением средне-нижних отделов и крайне редко – апикальных зон легких. КТ позволяет выявить, как правило, диффузное снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или неоднородные участки консолидации, а также утолщение внутридолькового интерстиция. Плевральный выпот, медиастинальная лимфаденопатия нехарактерны и встречаются очень редко [7].

В настоящее время описаны случаи месалазин-индуцированного поражения легких при длительной терапии ВЗК. У пациентов при этом в клинической картине преобладают явления интоксикации, кашля. По результатам рентгенологического исследования фиксируются билатеральные инфильтративные изменения легких [8]. При этом первичное поражение легких при ЯК фактически не встречается (по данным литературы, в 0,4% случаев), в отличие от лекарственно-индуцированного поражения иммуносупрессивными препаратами [9]. Также описаны случаи острой эозинофильной пневмонии при краткосрочном приеме месалазина в период индукции ремиссии.

В то же время на фоне длительного приема препарата возможно развитие замедленной гиперчувствительности. По КТ легких в таких случаях определяются массивные инфильтраты по типу матового стекла. В периферической крови

обнаруживается эозинофилия, а по результатам бронхоскопии – эозинофилы в промывных водах бронхов. Подобная клинико-инструментальная картина эозинофильной пневмонии полностью разрешается после отмены препарата [10].

Помимо пероральных форм месалазина введение суппозиторий также сопряжено с повышением риска гиперчувствительных реакций, сопровождаемых эозинофилией крови, обострением ЯК по результатам колоноскопии [11], в некоторых случаях развитием эозинофильной пневмонии на фоне монотерапии месалазином в виде суппозиторий. Вероятно, это связано с 10% абсорбцией месалазина в кишечнике при применении его в виде ректальных форм [12].

В современной литературе описано немного случаев (около 7 на 2018 г.) развития пневмонии на фоне длительного приема месалазина у пациентов с ЯК. При этом у врача всегда возникает вопрос: связана ли данная ятрогения исключительно с приемом препарата, или в определенной степени она проявление коморбидности аутоиммунного ВЗК.

Латентные интерстициальные заболевания легких могут выявляться у 20–55% пациентов с ВЗК, намного чаще, чем в общей популяции [13]. При измерении функции внешнего дыхания у пациентов с ВЗК отмечается снижение показателей дыхательных тестов, часто в сочетании с лабораторной активностью [14].

Обязательным условием лечения месалазин-индуцированного поражения легких является элиминация причинного фактора – отмена препарата. Дальнейшая тактика ведения пациента зависит от выраженности клинико-рентгенологических и лабораторных изменений. Главной целью считается стратегия treat-to-target [15], часто с применением глюкокортикостероидов [16].

В данном случае с учетом активности ЯК и объема поражения легких подклочив будесонид, что привело к купированию как проявлений пневмонита (МСКТ от 29.08.2019), так и явлений колита (сентябрь 2019 г.).

Заключение

Демонстрацией данного клинического случая хотелось привлечь внимание специалистов к лекарственно-индуцированным поражениям легких, более глубокому изучению эффектов иммуномодулирующих препаратов, которые в некоторых случаях являются триггерами развития интерстициальных поражений или заболеваний различных органов и систем. Диагностика лекарственно-индуцированных поражений легких требует мультидисциплинарного подхода, который включает тщательный сбор анамнеза, тщательный анализ используемых лекарственных препаратов, учет динамики лабораторных, рентгенологических и в некоторых случаях гистопатологических данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54-62 [Khalif I, Shapina MV, Golovenko AO, et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54-62 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current. *J Crohn's Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe – an ECCO-EpiCom study. *J Crohn's Colitis*. 2014 Jul;8(7):607-16. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.021
- Camus P, Rosenow EC. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease London MPG Books. 2010.
- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe – an ECCO-EpiCom study. *J Crohn's Colitis*. 2014 Jul;8(7):607-16. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.021
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration*. 2004 Jul-Aug;71(4):301-26. doi: 10.1159/000079633
- Kotsiou OS, Konstantinos I. Gourgoulis. A case report of mesalazine-induced lung injury: A reversible drug side effect. *Respir Med Case Rep*. 2019 May 27;27:100865. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100865
- Moeser A, Pletz MW, Hagel S, et al. Lung disease and ulcerative colitis – mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease? *Gastroenterol*. 2015 Sep;53(9):1091-8. doi: 10.1055/s-0041-103377
- Ankit Gupta and Swati Gulati. Mesalamine induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med Case Rep*. 2017 Apr 12. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.04.010
- Hao Ding, Xiao-Chang Liu, Qiao Mei, et al. Ulcerative colitis flair induced by mesalazine suppositories hypersensitivity. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3716
- Kim JH, Lee JH, Koh ES, et al. Acute eosinophilic pneumonia related to mesalazine suppository. *Asia Pac Allergy* 2013 Apr;3(2):136-9. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.2.136
- Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007 Feb;131(2):524-32. doi: 10.1378/chest.06-1074
- Zhao Y, Wang J, Liu Z, et al. Pulmonary dysfunction in 114 patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6808. doi: 10.1097/MD.00000000000006808
- Макарчук П.А., Бриткина О.С., Белоусова Е.А. Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика. *Альманах клин. медицины*. 2019;47(6):505-10 [Makarchuk PA, Britkina OS, Belousova EA. Budesonide MMX in the treatment of ulcerative colitis: real world clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):505-10 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-064
- Po-Han Huang, Chia-Jung Kuo, Cheng-Tang Chiu. Mesalazine-related lung disease in a patient with ulcerative colitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13242. doi: 10.1097/MD.00000000000013242

Поступила 17.02.2020



OMNIDOCTOR.RU

Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии

Я.В. Киселева¹, Ю.О. Жариков¹, Р.В. Масленников¹, Ч.С. Павлов¹, В.Н. Николенко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Фиброз печени, развивающийся вследствие хронического повреждения печени различной этиологии, характеризуется избыточным синтезом соединительной ткани активированными звездчатыми клетками печени. Токсический эффект алкоголя является одним из наиболее значимых и распространенных во всем мире этиологических факторов. Активация звездчатых клеток является результатом взаимодействия множества молекулярных фиброгенных путей, запускаемых внутри- и внеклеточными, печеночными и внепеченочными стимулами. Анализ данных показал, что углубление знаний о данных патологических путях и биомолекулярных процессах может способствовать совершенствованию подходов к оценке прогноза течения заболевания и лечению больных с алкогольной болезнью печени.

Ключевые слова: фиброз печени, алкогольная болезнь печени, патогенез, молекулярные пути регресса

Для цитирования: Киселева Я.В., Жариков Ю.О., Масленников Р.В. и др. Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617

Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology

Ya.V. Kiseleva¹, Yu.O. Zharikov¹, R.V. Maslennikov¹, Ch.S. Pavlov¹, V.N. Nikolenko^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Liver fibrosis develops as a result of chronic liver damage of various etiologies, is characterized by excessive synthesis of connective tissue by activated stellate liver cells. The toxic effect of alcohol is one of the most significant and common etiological factors worldwide. Stellate cell activation results from the interaction of multiple molecular fibrogenic pathways triggered by intracellular and extracellular, hepatic and extrahepatic stimuli. Data analysis showed that knowledge about these abnormal pathways and biomolecular processes may further contribute to the improvement of approaches to assessment of disease prognosis and treatment of alcoholic liver disease.

Keywords: liver fibrosis, alcoholic liver disease, pathogenesis, molecular pathways of regression

For citation: Kiseleva Ya.V., Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., et al. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ЗК – звездчатые клетки

ИЛ – интерлейкин

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ТФР-β – трансформирующий фактор роста β

ФНО – фактор некроза опухоли

ФП – фиброз печени

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

PPAR – рецепторы, активирующие пролиферацию

пероксисом

VEGF – эндотелиальный фактор роста

Введение

Фиброз печени (ФП) характеризуется избыточным синтезом внеклеточного матрикса активированными звездчатыми клетками (ЗК), что в конечном счете приводит к ее цирротической трансформации. Фиброз является следствием любого хронического заболевания органа и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, так как в настоящее время не имеется достаточно эффективной терапии [1]. Длительное время фиброз считался необратимым патологическим состоянием, однако исследования последних лет доказали возможность его регресса при условии элиминации основного альтерирующего фактора. Учитывая сложности в лечении многих диффузных заболеваний печени, аутоиммунную природу некоторых из них, а также неэффек-

тивность терапии у определенных пациентов, важной задачей является разработка терапии, направленной непосредственно на регресс фиброза и цирроза печени [2].

Патогенез фиброза печени

Ключевым моментом в развитии фиброза является активация различными стимулами ЗК (клеток Ито, липоцитов), расположенных в перисинусоидальном пространстве Диссе и депонирующих витамин А в неактивированном состоянии. В результате они подвергаются трансдифференцировке в миофибробластоподобные клетки, которые усиленно экспрессируют гены α-гладкомышечного актина (α-SMA), коллагена I типа (COL1A1) и десмина (DES), что приводит к формированию фибротической ткани [3]. Механизмы ак-

тивации ЗК разнообразны и зависят от конкретного заболевания, однако главным звеном служит воспалительный процесс, развивающийся в ответ на альтерацию гепатоцитов. Этиологическим фактором могут быть гепатотропные вирусы, алкоголь, метаболические нарушения (например, при неалкогольной жировой болезни печени – НАЖБП) и др. В ответ на повреждение гепатоциты и клетки иммунной системы выделяют медиаторы воспаления, различные факторы роста, активные формы кислорода и другие молекулы, активирующие клетки Ито [4]. Кроме того, в активированном состоянии сами клетки Ито способны секретировать различные ауто- и паракринные факторы (например, хемокиновые рецепторы CCR5, CCR1 и лиганд CXCL4), поддерживая свой фенотип. Помимо воспалительных цитокинов и факторов роста фиброгенез может быть запущен в результате активации макрофагов печени липополисахаридом грамотрицательных бактерий и лептином, гормоном жировой ткани [5].

Механизмы регресса ФП

Необходимыми условиями для регресса фиброза являются исключение альтерирующего фактора, деактивация миофибробластов либо их элиминация, деградация излишнего внеклеточного матрикса и формирование благоприятного клеточного окружения [6].

Деактивация миофибробластов может происходить путем клеточного старения и апоптоза. Миофибробласты печени способны формировать резистентность к апоптозу за счет некоторых провоспалительных медиаторов, а также аутокринного действия TIMP1 [7]. Так, под воздействием фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина (ИЛ)-1 β ЗК печени активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который индуцирует экспрессию антиапоптозных генов, например Bcl-XL и Bfl-1. При этом активированные клетки Ито экспрессируют множество «рецепторов смерти», например ФНО-R1, Fas, p75NTR, TRAIL [8]. В ответ на снижение концентрации профиброгенных медиаторов ЗК синтезируют Fas-рецепторы или ФНО-R1 и лиганды к ним, взаимодействие с которыми приводит к каспаза-8/каспаса-3-зависимому апоптозу [1]. Клетки врожденного и адаптивного иммунитета также участвуют в элиминации миофибробластов. Натуральные киллеры способны деактивировать ЗК

путем RAE1- (Retinoid acid early inducible 1 gene)/NKG2D (Natural killer group 2, member D) и ФНО-зависимого апоптоза [9]. Клетки Купфера (печеночные макрофаги) индуцируют гибель активированных липоцитов путем уменьшения количества TIMP1 и коллагена I типа за счет MMP9 и MMP13 [10]. Также важную роль в регрессе ФП играет гибель ЗК в результате старения, которая индуцируется сигнальным белком CCN1/CYR61, ИЛ-22 и некоторыми лекарственными средствами [7]. Проведенные исследования показали способность В-лимфоцитов ингибировать процесс старения активированных клеток Ито и тем самым стимулировать фиброгенез в печени. При постоянном введении мышам анти-CD20 антител наблюдалась деплеция В-лимфоцитов в периферической крови, а также уменьшение отложения коллагена и синтеза медиаторов фиброза, например ФНО- α , ФНО- β [11]. Помимо этого в печени сохраняется пул инактивированных ЗК, избежавших апоптоза путем повышенной экспрессии антиапоптозного гена *Hspa1a/b* и фенотипически схожих с «неактивированными» клетками. В ходе экспериментов по сравнению способности к активации данных клеток и «наивных» липоцитов обнаружена повышенная реактивность первых на фиброгенные стимулы [12].

В результате элиминации миофибробластов соотношение MMP/TIMP1 увеличивается, что значительно способствует деградации внеклеточного матрикса [13]. Наиболее распространен в фибротической ткани коллаген I типа, поэтому парентеральное введение мышам липоплексов с ки-РНК Colla1 [optimized procollagen a1(I)], угнетающей синтез коллагена I типа, приводит к редукции около 50% соединительной ткани в запущенных стадиях ФП, а также снижению инфильтрации органа воспалительными клетками. При этом липоплексы захватываются преимущественно клетками Купфера, липоцитами и миофибробластами печени [14].

Роль макрофагов в регрессе ФП. Макрофаги принимают активное участие в фагоцитозе активированных ЗК, синтезе проапоптозных медиаторов, MMP12 и 13 [13]. Однако в зависимости от фенотипа макрофаги могут оказывать как профиброгенное (M1-макрофаги), так и фибролитическое (M2-макрофаги) действие. Данное деление в контексте воспалительного процесса носит весьма условный характер, так как один и тот же макрофаг может одновременно экспрессировать про- и противовоспалительные маркеры, а также быстро изменять свой фенотип в зависимости от микроокружения. Клетки Купфера и гепатоциты в ответ на альтерацию печени синтезируют хемокин CCL2, результатом чего является инфильтрация органа провоспалительными моноцитами, запускающими процесс фиброгенеза [15]. Однако клетки Купфера с фенотипом CD11bhiF4/80intLy-6C^{lo}, продуцирующие различные металлопротеиназы, в том числе MMP9, способствуют ингибированию активации трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и снижению аккумуляции коллагена, а следовательно, ограничивают фиброгенез [10]. CVC-экспериментальный препарат, ингибирующий CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) и CCR5 (C-C chemokine receptor type 5), способен снижать инфильтрацию печени макрофагами и лимфоцитами, что приводит

Сведения об авторах:

Киселева Яна Валерьевна – студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0009-9245

Масленников Роман Вячеславович – к.м.н., ассистент каф. профилактических внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7513-1636

Павлов Чавдар Савов – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования, рук. Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5031-9798

Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. каф. анатомии человека Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-9532-9957

Контактная информация:

Жариков Юрий Олегович – к.м.н., доц. каф. анатомии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)647-99-38; e-mail: dr_zharikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9636-3807

к регрессу фиброза. Антифибротическая эффективность SVC определяется в III фазе клинических исследований [16].

Макрофаги костного мозга при введении в фибротически измененную печень мышей способны фагоцитировать продукты клеточного распада и синтезировать MMP9 и MMP1/MMP2, вызывая регресс ФП [17]. В печени мышей с НАЖБП дифференцировка макрофагов по провоспалительному пути осуществляется несколькими путями, в том числе посредством активации кристаллами холестерина NLRP3 инфламмасомы, участвующей в синтезе медиатора воспаления ИЛ-1 β . Ингибирование данного процесса возможно посредством высокоактивной и селективной молекулы MCC950, результатом введения которой являются снижение профиброгенных медиаторов, числа активированных ЗК, угнетение экспрессии коллагена I типа и CTGF, а также NF- κ B, участвующего в синтезе ИЛ-1 β , уменьшение инфильтрации печени макрофагами и нейтрофилами [18]. Использование ки-РНК, ингибирующих экспрессию определенных генов, может быть эффективно в лечении ФП. В частности, угнетение синтеза макрофагами провоспалительного медиатора ТФР- β 1 посредством введения мышам ТФР- β 1-ки-РНК приводило к снижению содержания коллагена I типа и α -гладкомышечного актина, аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) и ингибированию активации липоцитов [19].

Роль нейтрофилов в регрессе ФП. В регрессе фиброза важную роль играют нейтрофилы. В эксперименте у мышей с деплецией нейтрофилов после инъекции анти-Ly6G наблюдалась инфильтрация печени M1-макрофагами на фоне снижения экспрессии маркеров антивоспалительных M2-макрофагов. При этом отмечались рост активированных ЗК и повышенный синтез коллагена, снижение экспрессии MMP3 и MMP8, повышение уровня TIMP1, т.е. активация фиброгенеза [20]. Инфузия нейтрофилов красного костного мозга мыши на фоне введения CCl4 привела к повышению уровня MMP8 и MMP9, снижению аккумуляции коллагена и, как следствие, резорбции фиброза, что указывает на противовоспалительное и антифибротическое действие нейтрофилов при хронических диффузных болезнях печени [21]. Основная роль в ограничении воспалительной реакции отводится ми-РНК-223, экспрессируемой преимущественно в гранулоцитах и направляющей дифференцировку M1-макрофагов в M2-макрофаги, ингибируя NLRP3 инфламмасому и, следовательно, синтез ИЛ-1 β [22]. В результате развития заболеваний печени экспрессия ми-РНК-223 снижается, однако введение данной молекулы мышам на фоне инъекций гепатотокичным CCl4 ингибирует экспрессию провоспалительных ИЛ и инфильтрацию печени провоспалительными моноцитами, ведет к регрессу фиброза, что позволяет рассматривать ми-РНК-223 как потенциальную антифибротическую терапевтическую мишень [20].

Ми-РНК-221-3р, экспрессия которой гепатоцитами и липоцитами мышей усиливается в результате фибротических изменений органа, является потенциальным регулятором фиброгенеза. Супрессия данной молекулы за счет AAV TuD (adeno-associated virus serotype 8 encoding TuD-miR-221-3р) приводит к регрессу ФП, снижая содержание профиброгенных маркеров (Col1a1, Acta2, Tgfb1) и коллагена, за счет повышения экспрессии GNAI2 (G protein alpha inhibiting activity polypeptide 2), который ингибирует активацию ЗК печени [23]. Возможность терапии фиброза и цирроза печени путем введения пациентам гранулоцитарного колониестимулирующего фактора либо его в комплексе

со стволовыми клетками рассматривалась в контролируемом мультицентровом исследовании REALISTIC. Данная терапия оказалась неэффективной, так как не выявлено улучшений по шкале MELD и UKELD, при проведении эластографии печени, что указывает на необходимость дальнейшего изучения роли гранулоцитов и стволовых клеток в процессах регресса фиброза в организме человека [24].

Факторы ангиогенеза в регрессе ФП. Увеличение внеклеточного матрикса в процессе фиброгенеза ведет к нарастанию гипоксии и синтезу гепатоцитами, ЗК и синусоидальными клетками эндотелиального фактора роста VEGF, стимулирующего ангиогенез. При этом происходят нарушение нормальной сосудистой архитектуры органа, усиление транспорта воспалительных медиаторов к тканям и, следовательно, прогрессирование фиброгенеза [25]. По результатам экспериментов ангиогенный фактор VEGF принимает участие и в резорбции фиброза. Так, у особей с деплецией гена *VEGF* наблюдалось персистирование фиброгенеза даже после прекращения повреждающего действия CCl4, а введение данного фактора способствовало деградации внеклеточного матрикса [26]. VEGF-опосредованный фибролиз обусловлен повышением уровня секреции MMP2 и 14 эндотелиальными клетками печени, а также индукцией экспрессии MMP7, 9 и 13 [27].

В регрессе фиброза важную роль играет AKAP12 – протеин, синтезируемый синусоидальными эпителиальными клетками и портальными фибробластами печени, стимулирующий циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимые сигнальные пути, которые принимают участие в ингибировании фиброгенеза. Исследования показывают, что активация цАМФ или супрессия его ингибиторов оказывает фибролитическое действие. Использование с целью повышения уровня цАМФ AKAP12 способно минимизировать побочные эффекты от активации различных метаболических путей в других клетках [28].

Экзо- и липосомы в регрессе ФП. Потенциальным терапевтическим агентом являются экзосомы (выделяемые в межклеточное пространство везикулы), содержащие различные белки и другие молекулы, способные влиять на процессы транскрипции и/или трансляции в клетках. Различные исследования показали, что результатом введения мышам экзосом стромальных мезенхимальных клеток является супрессия активации Th-17, угнетение продукции коллагена, пролиферации ЗК печени. Помимо этого стромальные мезенхимальные клетки оказывают антиангиогенный и регенеративный эффект на поврежденную паренхиму печени. Экзосомы, выделенные из сыворотки здоровых мышей, также оказывали терапевтический эффект при введении в организм мышей с ФП. Так, наблюдались угнетение воспалительного ответа в поврежденном участке паренхимы органа и инфильтрации иммунными клетками, снижение уровня провоспалительных медиаторов и уровня АСТ/АЛТ [29].

Липосомы – наночастицы, используемые для доставки различных лекарств или генов в патологический очаг, считаются самым мощным средством в лечении ФП. Терапевтический потенциал липосом, нагруженных дексаметазоном, доказан в различных исследованиях. Данные наночастицы способны угнетать Т-клетки и тем самым подавлять воспалительный ответ и фиброз [30]. Методом проточной цитометрии выявлена преимущественная аккумуляция липосом, нагруженных дексаметазоном, в M1-макрофагах, инфильтри-

рующих ткани печени в результате альтерации, M2-резидентных макрофагах (клетках Купфера) и Т-лимфоцитах. Однако в экспериментальных моделях повреждения печени основной мишенью данных липосом являлись Т-клетки, число которых снижалось в результате индукции апоптоза, в то время как количество клеток Купфера и нейтрофилов повышалось. Ингибирование опосредованного Т-клетками воспаления вело к снижению АЛТ/АСТ в сыворотке, редукции экспрессии генов α -SMA – alpha-smooth muscle actin (маркера активации ЗК) и коллагена I типа (CollA1) [31].

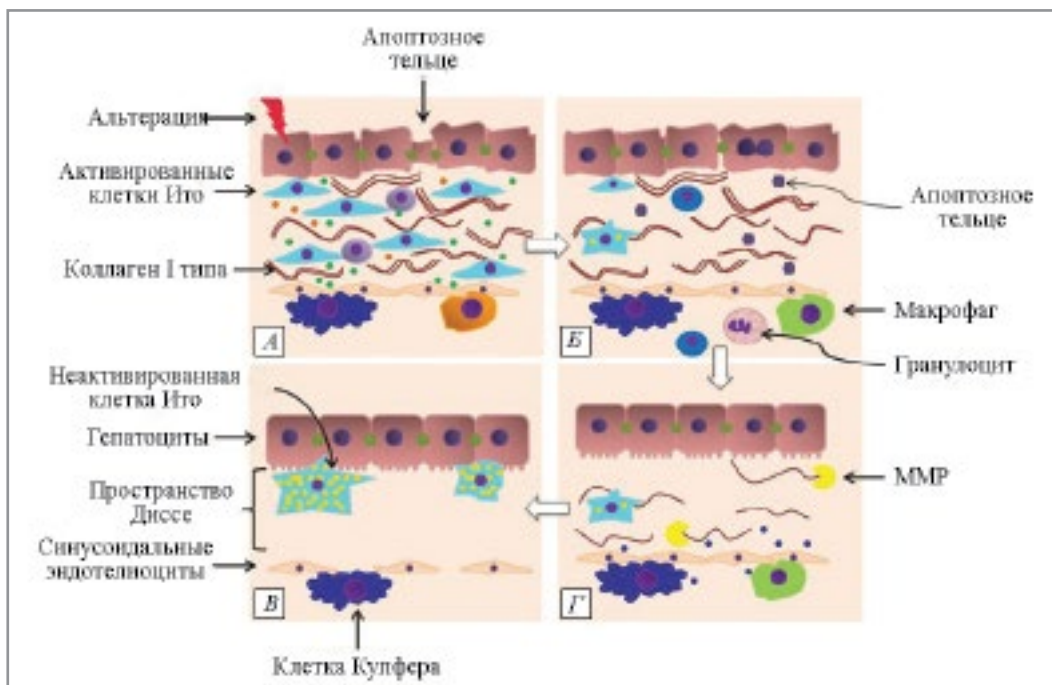
Микроокружение клеток Ито и регресс ФП. Сигналы, поступающие к клеткам от микроокружения, участвуют в развитии и регрессе фиброза. Культивируя ЗК на мягком и жестком гидрогеле, исследователи выявили влияние физических характеристик ткани на процесс активации и деактивации клеток Ито. Можно сделать вывод, что снижение эластичности тканей печени в результате фиброза опосредует изменение фенотипа липоцитов в сторону миофибробластов [32]. Микроокружение клеток, участвующих в регрессе фиброза, является важным фактором, поэтому различные методы ингибирования клеточной гибели являются потенциальными терапевтическими мишенями. Подобная терапия должна быть направлена на сохранение гепатоцитов, не влияя на выживаемость клеток Ито, а также на элиминацию клеток, подвергшихся малигнизации [16]. ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1), активируемая ФНО- α , окислительным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума, запускает p38/JNK апоптозный путь и играет немаловажную

роль в развитии воспаления у пациентов с НАЖБП. Ингибирование данной киназы привело к регрессу фиброза на III стадии в плацебо-контролируемом исследовании, однако эффективность используемого препарата не достигла высоких показателей, в связи с чем его исследования прекратили [33].

PPAR и регресс ФП. Фиброгенез у пациентов с НАЖБП связан с нарушением экспрессии различных PPAR (the peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), которые являются транскрипционными факторами, регулирующими различные внутриклеточные молекулярные пути. Агонист PPAR- α , ингибирующего экспрессию воспалительных генов, и PPAR- δ , проявляющего противовоспалительную активность в макрофагах и клетках Купфера, обладает антифибротическим эффектом в плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [34]. Агонист PPAR- γ блокирует фиброгенез, не допуская трансдифференцировку неактивированных клеток Ито в миофибробласты, синтезирующие компоненты соединительной ткани [35].

Заключение

Уставлено несколько патологических молекулярных путей развития ФП (см. рисунок), которые могут использоваться в качестве мишеней для его таргетной терапии. Последующая комплексная оценка данных факторов прогресса и регресса заболевания позволит построить математическую модель для прогнозирования отдаленных резуль-



Механизм регресса ФП (схема).

А. Активация клеток Ито в ответ на повторную альтерацию и избыточная секреция компонентов межклеточного матрикса. Гибель гепатоцитов в результате повреждающего действия основного этиологического фактора и цитокинов, капилляризация синусоидов.

Б. Инициация регресса фиброза в результате элиминации основного фактора альтерации печени, ведущей к снижению секреции воспалительных цитокинов, апоптозу, старению или деактивации активированных клеток Ито.

В. Повышение секреции матриксных MMP клетками Купфера, M2 макрофагами и эндотелиальными клетками печени, последующая резорбция избыточного внеклеточного матрикса.

Г. Пространство Диссе здоровой печени. В цитоплазме неактивированных клеток Ито в виде жировых капель депонирован витамин А. Капилляры фенестрированы.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

татов лечения больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39 Suppl. 1:S60-3. doi: 10.1016/j.clinre.2015.06.015
- Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):410-22. doi: 10.1159/000444556
- Zhang CY, Yuan WG, He P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10512-22. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10512
- Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015;64(5):830-41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-30684
- Aydin MM, Akçali KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(1):14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330
- Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):129-41. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.005
- Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Resolution of liver fibrosis: basic mechanisms and clinical relevance. *Semin Liver Dis*. 2015;35(2):119-31. doi: 10.1055/s-0035-1550057
- Moscoso CG, Steer CJ. "Let my liver rather heat with wine" – a review of hepatic fibrosis pathophysiology and emerging therapeutics. *Hepat Med*. 2019;11:109-29. doi: 10.2147/HMER.S213397
- Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res*. 2017;352(2):420-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.038
- Feng M, Ding J, Wang M, et al. Kupffer-derived matrix metalloproteinase-9 contributes to liver fibrosis resolution. *Int J Biol Sci*. 2018;14(9):1033-40. doi: 10.7150/ijbs.25589
- Faggioli F, Palagano E, Di Tommaso L, et al. B lymphocytes limit senescence-driven fibrosis resolution and favor hepatocarcinogenesis in mouse liver injury. *Hepatology*. 2018;67(5):1970-85. doi: 10.1002/hep.29636
- Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5138-48. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5138
- Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):213-28. doi: 10.3904/kjim.2016.268
- Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang AT, Kim YO. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biol*. 2018;68-69:435-51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.006
- Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*. 2017;66(6):1300-12. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.026
- Tacke F, Weiskirchen R. An update on the recent advances in antifibrotic therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(11):1143-52. doi: 10.1080/17474124.2018.1530110
- Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):410-22. doi: 10.1159/000444556
- Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol*. 2017;66(5):1037-46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022
- Omar R, Yang J, Liu H, et al. Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis and siRNA-Based Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;172:1-37. doi: 10.1007/112_2016_6
- Calvente CJ, Tameda M, Johnson CD, et al. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223. *J Clin Invest*. 2019;130:4091-109. doi: 10.1172/JCI122258
- Saijou E, Enomoto Y, Matsuda M, et al. Neutrophils alleviate fibrosis in the CCl4-induced mouse chronic liver injury model. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):703-17. doi: 10.1002/hep4.1178
- Ye D, Zhang T, Lou G, Liu Y. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):128. doi: 10.1038/s12276-018-0153-7
- Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A, et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis. *J Hepatol*. 2019;70(4):722-34. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016
- Newsome PN, Fox R, King AL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):25-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30326-6
- Park S, Kim JW, Kim JH, et al. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):980-5. doi: 10.1248/bpb.b15-00325
- Leake I. Liver: Does angiogenesis have a role in the resolution of liver fibrosis? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(2):63. doi: 10.1038/nrgastro.2014.230
- Kantari-Mimoun C, Krzywinska E, Castells M, et al. Boosting the hypoxic response in myeloid cells accelerates resolution of fibrosis and regeneration of the liver in mice. *Oncotarget*. 2017;8(9):15085-100. doi: 10.18632/oncotarget.14749
- Lee HS, Choi J, Son T, et al. Altered AKAP12 expression in portal fibroblasts and liver sinusoids mediates transition from hepatic fibrogenesis to fibrosis resolution. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):48. doi: 10.1038/s12276-018-0074-5
- Chen L, Brenner DA, Kisseleva T. Combatting Fibrosis: Exosome-Based Therapies in the Regression of Liver Fibrosis. *Hepatology Commun*. 2018;3(2):180-92. doi: 10.1002/hep4.1290
- Poillil Surendran S, George Thomas R, Moon MJ, Jeong YY. Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6997-7006. doi: 10.2147/IJN.S145951
- Bartneck M, Scheyda KM, Warzecha KT, et al. Fluorescent cell-traceable dexamethasone-loaded liposomes for the treatment of inflammatory liver diseases. *Biomaterials*. 2015;37:367-82. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.030
- Caliari SR, Perepelyuk M, Soulas EM, et al. Gradually softening hydrogels for modeling hepatic stellate cell behavior during fibrosis regression. *Integr Biol (Camb.)*. 2016;8(6):720-8. doi: 10.1039/c6ib00027d
- Sumida Y, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Phase 3 drug pipelines in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Res*. 2019. doi: 10.1111/hepr.13425
- Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038
- Kumar V, Mahato RI. Delivery and targeting of miRNAs for treating liver fibrosis. *Pharmaceutical Res*. 2015;32(2):341-61. doi: 10.1007/s11095-014-1497-x



OMNIDOCTOR.RU

Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых², К.Н. Наджафова¹, А.В. Вовк¹, А.В. Кошеев³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В современном мире уровни заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и метаболическим синдромом (МС) демонстрируют постоянный рост. Все чаще ЖКБ называют неканоническим кластером МС, потому как основные компоненты этого синдрома являются также и модифицируемыми факторами риска ЖКБ. В данной статье рассматриваются патогенетические параллели в развитии ЖКБ и МС: инсулинорезистентность и гормоны жировой ткани, нарушения липидного обмена, факторы иммунного воспаления и системы цитокинов. Также освещены возможные механизмы влияния холецистэктомии на обмен веществ и течение МС у данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, дислипидемия, инсулинорезистентность, гормоны жировой ткани, цитокины

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 209–214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616

Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome

Yu.P. Uspenskiy^{1,2}, Yu.A. Fominykh², K.N. Nadzhafova¹, A.V. Vovk¹, A.V. Koshcheev³

¹Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Nowadays there is a steady tendency to increase the number of patients with gallstone disease and metabolic syndrome. Increasingly, gallstone disease is called a non-canonical cluster of metabolic syndrome, because the main components of metabolic syndrome are also modifiable risk factors for gallstone disease. This article discusses the pathogenetic parallels in the development of gallstone disease and metabolic syndrome - insulin resistance and hormones of adipose tissue, lipid metabolism disorders, immune factors and the cytokine system. There are described possible effects of cholecystectomy on metabolism in patients with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, cholelithiasis, cholecystectomy, dyslipidemia, insulin resistance, hormones of adipose tissue, cytokines

For citation: Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., et al. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (2): 209–214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖП – желчный пузырь

ИЛ – интерлейкин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

СД – сахарный диабет

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Метаболический синдром (МС) привлекает внимание врачей разных специальностей, приобретая мультидисциплинарный характер. Распространенность его в популяции, по разным данным, составляет 20–40%, рост данной патологии продолжается, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Распространенность синдрома среди детей и подростков возросла за последние 20 лет в 1,5 раза, достигнув 6,5%. По данным статистики экономически развитых стран, от лишнего веса страдают как минимум 10–15% детей и подростков [1].

В настоящее время в состав канонических кластеров МС принято включать абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени, атерогенные нарушения липидного спектра крови, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена и сахарный диабет (СД), повышение уровня мочевой кислоты и подагру.

При МС нарушается функционирование «пищеварительно-транспортного конвейера». В наши дни активно обсуждается формирование гастроэнтерологических кластеров МС, именуемых «метаболической триадой». В состав «метаболической триады» принято включать заболевания

гепатобилиарной зоны, пищевода и толстой кишки. К заболеваниям гепатобилиарной зоны, кроме неалкогольной жировой болезни печени, относят желчнокаменную болезнь (ЖКБ) и холестероз стенки желчного пузыря (ЖП). К заболеваниям пищевода, в свою очередь, относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, а к патологии толстого кишечника – дискинезию по гипомоторному типу, образование полипов и дивертикулов [2].

Заболевания гепатобилиарной системы при МС, по данным исследований, встречаются в 64% случаев, а ЖКБ обнаруживается в 19% случаев. В развитых странах распространенность ЖКБ во взрослой популяции составляет 10–15%. При этом у пациентов с нормальной массой тела ЖКБ встречается только в 1,5–2,7% случаев, а при ожирении – в 9,8–18,4% [3]. В мире ежегодно проводится более 1 млн операций, обусловленных холелитиазом, с удалением ЖП или конкрементов из желчных протоков. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. распространенность ЖКБ в популяции достигнет 20%. И это неудивительно, ведь такие компоненты МС, как ожирение, дислипидемия и СД, одновременно повышают и риск развития ЖКБ.

Данные об ассоциации ЖКБ с МС и отдельными его компонентами

Риск развития ЖКБ напрямую сопряжен с числом компонентов МС, имеющихся у отдельного больного. Это подтверждалось данными разных исследований на протяжении многих лет.

Так, по данным одномоментного исследования N. Mendez-Sanchez (2005 г.), частота развития МС у больных ЖКБ достигала 40%. Чем больше компонентов МС у каждого больного, тем выше оказалась вероятность развития ЖКБ. Наличие одновременно 4 компонентов МС увеличивало шансы возникновения ЖКБ в 5,54 раза [4].

В исследовании С. Сојосаги и соавт. (2010 г.) принимали участие 449 больных с МС, из них у 69,5% выявлена ЖКБ. Результаты исследования показали, что при наличии 4 или 5 компонентов МС шансы развития ЖКБ увеличивались в 3,3 раза. Изолированная инсулинорезистентность повышала вероятность развития ЖКБ в 2,1 раза [5].

Сведения об авторах:

Успенский Юрий Павлович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6434-1267

Фоминых Юлия Александровна – к.м.н., доц., доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-2436-3813

Вовк Андрей Владиславович – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0002-6550-589X

Кошечев Антон Викторович – к.м.н., ассистент каф. оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1803-5298

В крупном китайском исследовании, выполненном L. Chen (2012 г.), участвовали 7570 человек, средний возраст которых составил 45 лет, по гендерному составу преобладали мужчины. ЖКБ в обследованной группе встречалась с частотой 12,1%, после выполнения коррекции на возраст у лиц с МС подтвердились более высокие шансы развития ЖКБ. Зависимость оказалась более выраженной у лиц женского пола: отношение шансов у женщин составило 1,68, в то время как у мужчин – 1,29. Результаты исследования подтвердили большую частоту возникновения холелитиаза у больных с сочетанием нескольких компонентов МС [6].

Интересные данные получены тайваньским исследователем Р. Су и соавт. (2019 г.). Ими обследованы 3190 человек разных возрастов с МС и без него. Коллектив авторов пришел к заключению, что наибольшая вероятность развития ЖКБ оказалась в группе пациентов с МС младше 50 лет [7]. Эти данные подтверждают тенденцию к «омоложению» ЖКБ. Хотя общепризнанно, что риск возникновения ЖКБ возрастает с увеличением возраста пациента, в современном мире распространенность холелитиаза у молодых людей постоянно растет, в том числе встречается ЖКБ и у детей с частотой около 5%. Также наблюдается изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения числа заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5–6:1, то теперь – 2–3:1. Очевидно, не последнюю роль в изменении облика больного ЖКБ играют ожирение и МС.

Инсулинорезистентность и система протеогормонов

Считается, что в развитии холестериновой ЖКБ важное место занимает инсулинорезистентность. Многие авторы это подтверждают и предполагают, что ЖКБ является дополнительным компонентом МС. Печеночная инсулинорезистентность участвует в растормаживании фактора транскрипции FoxO1. При этом возрастает экспрессия транспортеров холестерина Abcg5 и Abcg8 в желчи, за счет чего повышается секреция холестерина в желчь. Также печеночная инсулинорезистентность приводит к уменьшению экспрессии ферментов, отвечающих за синтез желчных кислот (ЖК) [8].

В Корее выполнялось исследование с участием 19 503 мужчин, у которых не диагностирован СД. Это исследование продемонстрировало связь между развитием ЖКБ и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. При анализе учитывалось множество факторов, таких как возраст, антропометрические данные, уровень физической активности, уровень гликемии и концентрация холестерина в крови, вредные привычки: курение, употребление алкоголя. В результате у мужчин с повышением индекса НОМА-IR выше 75-го перцентиля шансы развития ЖКБ оказались выше в 1,14 раза [9].

В развитии инсулинорезистентности значимое место отводят системе протеогормонов, которые синтезирует

Контактная информация:

Наджафова Кямаля Низамитдиновна – ст. мед. лаборант каф. факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Тел.: +7(921)368-74-25; e-mail: kyamalyok@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8419-0272

жировая ткань. Вещества, синтезируемые увеличенными адипоцитами, воздействуют на чувствительность периферических тканей к инсулину [10]. Впервые в 1994 г. выделен лептин, адипонектин – в 1995 г., а резистин – в 2000 г. Адипонектин и лептин потенцируют эффекты инсулина, а резистин, наоборот, уменьшает чувствительность тканей к инсулину.

Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия также связывают с развитием ЖКБ. Установлено, что лептин может ускорять кристаллизацию холестерина, что способствует камнеобразованию. Но при этом он снижает уровень секреции липидов в желчь, гормон не оказывает прямого влияния на гидрофобность желчи. Лептин способствует снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови, подавляя активность фермента гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы [11].

Известно, что лептин участвует в регуляции экспрессии генов, ответственных за объем ЖП, pH желчи, транспорт воды и ионов [12]. Лептин усиливает экспрессию следующих генов: рецепторов холецистокинина А и ацетилхолин β^2 , Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназы. В то же время лептин подавляет экспрессию других генов: муцина, карбоксилэстеразы, гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы, рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [13].

S. Wang и соавт. полагают, что уровень адипонектина в крови можно рассматривать как маркер развития ЖКБ. Согласно полученным ими данным, образование холестериновых желчных камней ассоциировано со снижением уровня адипонектина, а пигментных желчных камней – с повышением уровня адипонектина [14].

Грелин представляет собой пептид, идентифицированный в 1999 г., определен как эндогенный лиганд гормона роста. Он воздействует на центральную нервную систему, ингибируя рецепторы холецистокинина и уменьшая симпатическую импульсацию. Доказано, что при более низких уровнях грелина распространенность МС заметно возрастает. Некоторые авторы считают, что повышение уровня грелина препятствует процессу камнеобразования, потому что он влияет на функцию ЖП подобно мотилину [15].

Висфатин – адипокин, который является пре-в-клеточным специфическим фактором. Ему свойственна инсулиномиметическая активность, при увеличении степени ожирения уровень висфатина повышается. Установлено, что уровень висфатина в сыворотке пациентов с ЖКБ значительно выше, чем у здоровых лиц, более выражена корреляция при формировании холестериновых камней, а также при индексе массы тела $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ [16].

Роль иммунных воспалительных реакций в развитии заболевания

Абдоминальными адипоцитами синтезируются различные вещества, способные активировать системную воспалительную реакцию организма. К ним относятся, в частности, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ)-6. ФНО- α способствует угнетению передачи инсулинового сигнала внутрь клетки, ингибирует липопротеинлипазу, стимулируя процесс липолиза в адипоцитах. Это приводит к увеличению содержания в мышцах свободных жирных кислот, повышая устойчивость к инсулину, поэтому ФНО- α может рассматриваться как медиатор инсулинорезистентности и хронического воспаления. Также

ФНО- α может способствовать уменьшению сократимости гладкомышечных клеток стенки ЖП, повышению секреции муцина и, как следствие, стимулировать агрегацию микролитов желчи [17].

ФНО- α стимулирует экспрессию ИЛ-6, который ингибирует синтез инсулиновых рецепторов, вследствие чего происходит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, также этот цитокин подавляет адипогенез и уменьшает секрецию адипонектина. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, повышает синтез фибриногена и С-реактивного белка. Есть исследования, подтверждающие выявление ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в стенке ЖП больных с ожирением [17].

И.Н. Григорьева и соавт. сравнивали содержание ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови двух групп больных: 1-я – с ЖКБ и МС, 2-я – с ЖКБ без МС. Среднее содержание ФНО- α в сыворотке крови у больных 2-й группы оказалось ниже ($2,9 \pm 1,0 \text{ пг/мл}$), чем у больных 1-й группы наблюдения ($6,0 \pm 0,5 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$). По их же данным у 2-й группы больных уровень ИЛ-6 оказался выше и составил $12,4 \pm 0,8 \text{ пг/мл}$, в то время как в 1-й группе – $7,6 \pm 1,5 \text{ пг/мл}$, $p < 0,05$ [18].

Ряд авторов придерживаются точки зрения, что белки острой фазы, уровень которых повышается под влиянием ИЛ-6, оказывают защитное действие, ограничивая процесс повреждения тканей. О.В. Гаус и соавт. изучали, как прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты влияет на уровень ИЛ-6 у пациентов с ЖКБ и МС. Авторы считают, что повышенный уровень ИЛ-6 у данной группы больных свидетельствует о том, что ИЛ-6 оказывает защитное действие и ограничивает вовлеченность тканей в патологический процесс [19].

Та же группа авторов оценивала влияние на развитие холелитиаза у больных с МС иммунологических маркеров: матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Активность данных маркеров оказалась выше при сочетании ЖКБ с МС. Ранее эти авторы выявили корреляцию между уровнем γ -глутамил-транспептидазы и активностью ФНО- α в крови пациентов с МС [20]. У пациентов с МС и дислипидемией ФНО- α способен активировать синтез матриксной металлопротеиназы-9, инициируя процесс иммунного воспаления, который, в свою очередь, ведет к микротравматизации стенки ЖП и осаждению кристаллов холестерина, способствуя камнеобразованию.

Дислипидемия – общее звено МС и ЖКБ

Нарушения липидного обмена ассоциированы с развитием атеросклероза, ожирения, ЖКБ, холестероза ЖП, стеатогепатоза, липогенной панкреатопатии, СД 2-го типа, липогенной нефропатии, поликистоза яичников, кохлеарных вестибулопатий и многих других заболеваний. Перечисленные заболевания объединяет то, что главным органом-мишенью при их развитии является печень. Как сформулировал профессор Л.Б. Лазебник, «атеросклероз – болезнь гепатоцита» [21].

При дислипидемии концентрация холестерина в желчи повышается, что приводит к выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина. Перенасыщение холестерином пузырной желчи стимулирует повышение секреции муцина стенкой ЖП. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при повышении экскреции

холестерина в желчь формируется холестероз ЖП с нарушением его сократительной и концентрационной функции, в связи с чем отдельные авторы считают холестероз ЖП стадией ЖКБ [22].

Некоторые исследователи не выявляют изменений в липидном профиле сыворотки крови у больных с ЖКБ [23], однако гораздо чаще у пациентов с ранней физико-химической стадией ЖКБ все же обнаруживается выраженная дислипидемия, характеризующаяся, как правило, гиперхиломикронемией, гипер- β -липопротеинемией, гипо- α -холестеринемией и гипертриглицеридемией. Повышение фоновых уровней липопротеиновых частиц может быть обусловлено исходно высоким содержанием их предшественников – липопротеидов очень низкой плотности. Усиление их преобразования в ЛПНП может развиваться при снижении активности фермента липопротеинлипазы при наличии инсулинорезистентности и сохранении активности печеночной триглицеридлипазы. Также возможно нарушение элиминации из крови липопротеиновых частиц в результате снижения функции или уменьшения числа рецепторов к ЛПНП на мембранах клеток печени. Помимо этого гиперхолестеринемия может развиваться и при снижении скорости окисления холестерина в ЖК [24].

Гиперинсулинемия также принимает участие в липидном обмене печени, воздействуя на активность фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, гиперинсулинемия способствует захвату ЛПНП гепатоцитами [23].

Развитие ЖКБ связывают с еще одним дополнительным фактором, а именно с генетически детерминированным уровнем липопротеина А. Увеличение в крови его концентрации выше нормальных значений (25 мг/дл) приводит к большему средству ЛПНП к тканям, и липидные частицы в желчи становятся более агрегатыными. Все это способствует развитию холелитиаза [23].

С другой стороны, заболевания гепатобилиарной системы и сами влияют на липидный спектр крови. Дисбаланс в липидном метаболизме ассоциирован с нарушениями в системе энтерогепатической циркуляции, а также снижением активности клеток Купфера, приводящим к формированию внутриспеченочного холестаза [17]. При хронических холециститах возрастает число циклов энтерогепатической циркуляции ЖК, что приводит к усилению катаболизма ЛПВП в печени и уменьшению содержания ЛПВП в сыворотке крови. Увеличение концентрации ЖК в клетках печени приводит к уменьшению количества рецепторов аполипопротеинов В и Е для ЛПНП на базолатеральной мембране гепатоцитов и, как следствие, повышению в крови уровня ЛПНП. Поэтому некоторые авторы полагают, что при ЖКБ уровни холестерина и ЖК в сыворотке крови и желчи у пациентов изменяются reciprocally [25].

МС, с одной стороны, является фактором риска ЖКБ, а с другой – еще и осложняет течение заболевания. В исследовании N. Ata и соавт. осуществлено наблюдение за 217 пациентами с ЖКБ, у 53% из них выявлены осложнения. Авторы пришли к выводу, что МС ассоциируется с осложненным течением ЖКБ. Исследователями выполнен многомерный анализ, по результатам которого сделан вывод о том, что наличие МС может являться одним из показаний для профилактического выполнения холецистэктомии [26].

Влияние холецистэктомии на обмен веществ у больных с МС

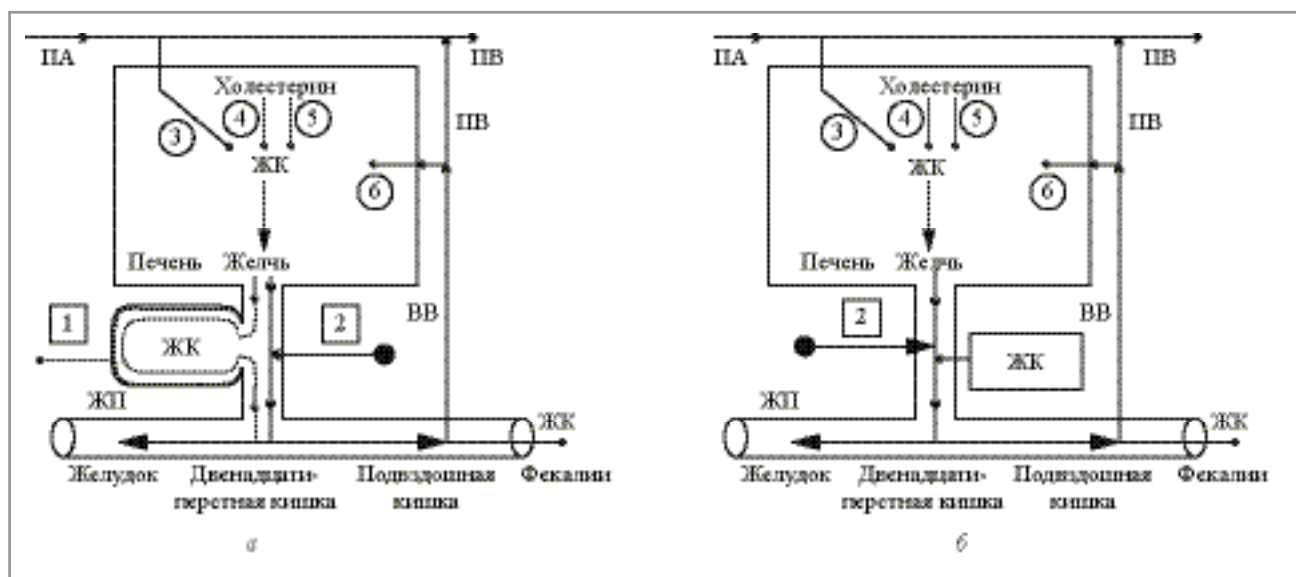
Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический – холецистэктомия, уступая место в общехирургической практике лишь грыжесечению и аппендэктомии. Предполагается, что при выполнении по показаниям холецистэктомия приводит к полному восстановлению трудоспособности и улучшению качества жизни пациентов.

Данные о влиянии холецистэктомии на обмен веществ у больных с МС разнятся. Есть исследования, демонстрирующие благотворное влияние холецистэктомии на липидный обмен. Так, М.А. Дудченко и соавт. (2010 г.) изучали липидный обмен у 50 больных с МС с холелитиазом до и после холецистэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По данным авторов, при одновременном наличии МС и холелитиаза в крови пациентов достоверно повышались уровни атерогенных липидов. Пациентам выполнялась лапароскопическая холецистэктомия, через 7 сут после которой отмечалось заметное снижение уровней атерогенных липидных частиц (уровни не доходили до нормальных значений), а через 30 сут после операции почти у всех пациентов наблюдалась нормализация показателей липидограммы [27].

Известно, что абдоминальное ожирение сопряжено с большими сложностями при проведении абдоминальных хирургических вмешательств. Помимо этого, клетки висцеральной жировой ткани имеют дополнительные морфофункциональные особенности. Для этих клеток характерно повышение плотности β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, поэтому абдоминальная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительна к антилипидитическому влиянию инсулина. При проведении хирургических манипуляций интраабдоминальные адипоциты подвергаются интенсивному липолизу. При этом высвобождается большое количество свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты попадают в кровоток и, достигнув печени, провоцируют метаболические расстройства. Токсические продукты перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, такие как липоперекиси, альдегиды и кетоны, в конечном итоге негативно влияют на весь организм в целом [27].

Кроме того, после удаления ЖП пациенты часто перестают соблюдать диету, не ограничивают употребление жирной пищи, в результате чего возможны повышение потребления калорий и развитие нарушений липидного и углеводного обмена. Проведенные исследования подтверждают, что холецистэктомия сама по себе может вызывать развитие неблагоприятных метаболических последствий в отдаленном периоде. В условиях отсутствия ЖП и выпадения его функций происходит нарушение процесса энтерогепатической циркуляции ЖК, что создает условия для развития МС и отдельных его компонентов.

В нормальных условиях ЖК в составе желчи попадают в кишку в периоды пищевой стимуляции и в периоды между приемами пищи, при этом наполнение и опорожнение ЖП осуществляется под действием механизмов нейрогормональной регуляции. У пациентов с хроническим калькулезным холециститом, а также после перенесенной холецистэктомии повышается число циклов пузырнезависимой энтерогепатической циркуляции ЖК (см. рисунок). В результате у таких больных больше образуется и нака-



Энтерогапатическая циркуляция ЖК у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [29]: 1 – пузырнезависимая энтерогапатическая циркуляция ЖК; 2 – пузырнезависимая энтерогапатическая циркуляция ЖК; 3 – поступление ЖК в печень по печеночной артерии; 4 – синтез хенолевой кислоты: холестеринA7αАгидроксилаза; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестеринA27αАгидроксилаза; 6 – поступление ЖК в печень по воротной вене. ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена.

пливается в клетках печени гидрофобная гепатотоксичная дезоксихолевая ЖК, повышается вероятность возникновения холестаза и формирования морфологических изменений в печени [28].

После удаления ЖП происходит нарушение баланса путей сигналинга, связанного с обменом ЖК. В регуляции данных процессов участвуют фарнезоидные X-рецепторы (FXR) – факторы транскрипции, которые регулируют транспорт ЖК. Через них, вероятно, и координируются повторное использование и синтез *de novo* ЖК. FXR выполняет функцию индуктора экспрессии транспортеров, участвующих в выведении ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, стимулируя процесс энтерогапатической циркуляции ЖК. Активация рецепторов FXR в подвздошной кишке индуцирует синтез FGF19 (фактор роста фибробластов), экспрессия которого снижается у больных ЖКБ [30]. После холецистэктомии происходит усиление вдвое синтеза ЖК, нарушается суточный ритм ядерного рецептора FGF19 и снижается его полуденный пик. Также после холецистэктомии возможно нарушение защитной функции FGF19 в печени и, как результат, – накопление более цитотоксичных и провоспалительных ЖК.

В развитии дальнейших нарушений гомеостаза могут участвовать изменения кишечного микробиома, а также эпигенетические изменения с вовлечением в процесс экспрессии генов, регулирующих метаболизм. Судя по всему,

холецистэктомия можно рассматривать в качестве дополнительного триггера потенциального фактора риска развития МС, даже если до операции отсутствуют серьезные метаболические расстройства.

Заключение

Общность патофизиологических процессов, протекающих в рамках МС и при холелитиазе, не вызывает сомнения. Центральное место в патогенезе МС и ЖКБ занимает именно висцеральное ожирение с каскадом метаболических расстройств, и растущая эпидемия ожирения все больше актуализирует эту проблему. МС является не только фактором развития ЖКБ, но и предиктором неблагоприятного течения данного заболевания. В то же время после выполнения холецистэктомии в новых условиях функционирования желчевыводящих путей могут появляться или развиваться уже имеющиеся обменные нарушения, способствующие развитию МС.

Отдельные компоненты МС также вносят весомый вклад в развитие холелитиаза, поэтому их своевременное выявление и коррекция являются важнейшими мерами профилактики и лечения ЖКБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Василевский Д.И., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. История хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений. *Педиатр.* 2018;9(4):87-104. [Vasilevsky DI, Sedletsky YuI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. A history of surgical treatment for obesity and metabolic disorders. *Pediatr.* 2018;9(4):87-104 (In Russ.)]. doi: 10.17816/ped9487-104
2. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. *Врач.* 2018;29(12):3-8 [Uspensky YuP, Fominykh YuA, Sousova YaV, et al. Gastroenterological manifestations of the metabolic syndrome. *Vrach.* 2018;29(12):3-8 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-12-01

3. Ожирение (клинические очерки). Под ред. А.Ю. Барановского, Н.В. Ворохобинной. СПб.: Диалект, 2007 [Baranovskii AYU, Vorokhobina NV. Obesity (Clinical Essays). Saint Petersburg: Dialekt, 2007 (In Russ.)].
4. Mendez-Sanchez N. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1653
5. Cojocaru C, Pandele GI. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010;114(3):677-82.
6. Chen LY. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4215
7. Su PY, Hsu YC, Cheng YF, et al. Strong association between metabolically-abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):117. doi: 10.1186/s12876-019-1032-y
8. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778-82. doi: 10.1038/nm1785
9. Chang Y, Sung E, Ryu S, et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men. *J Korean Med Sci*. 2008;23(4):644. doi: 10.3346/jkms.2008.23.4.644
10. Day CP, Daly AK. The genetic basis for non alcoholic and alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 43-52.
11. Hyogo H, Roy S, Cohen DS. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6Job/obmice. *J Lipid Res*. 2003;44:1232-40. doi: 10.1194/jlr.m300029-jlr200
12. Swartz-Basile DA, Lu D, Basile DP, et al. Leptin regulates gallbladder genes related to absorption and secretion. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(1):84-90. doi: 10.1152/ajpgi.00389.2006
13. Graewin SJ, Kiely JM, Lu D, et al. Leptin regulates gallbladder genes related to gallstone pathogenesis in leptin-deficient mice. *J Am Col Surg*. 2008;206(3):503-10. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.015
14. Wang SN, Yeh YT, Yu ML, et al. Serum adiponectin levels in cholesterol and pigment cholelithiasis. *Br J Surg*. 2006;93(8):981-6. doi: 10.1002/bjs.5395
15. Mendez-Sanchez N. Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(19):3096. doi: 10.3748/wjg.v12.i19.3096
16. Wang SN, Yeh YT, Wang ST, et al. Visfatin – a proinflammatory adipokine in gallstone disease. *Am J Surg*. 2010;199(4):459-65. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.014
17. Мухин Н.А., Фомсин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2008;80(8):30-8 [Mukhin NA, Fomsin VV, Moiseev SV, Shvetsov MYu. Cardiorenal syndrome with ischemic kidney disease (atherosclerotic renovascular hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(8):30-8 (In Russ.)].
18. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В. Роль ожирения, как компонента метаболического синдрома, при желчнокаменной болезни. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии*. 2010;24:37-9 [Grigoryeva IN, Logvinenko EV. The role of obesity as a component of the metabolic syndrome in gallstone disease. *Siberian Bull Hepatol Gastroenterol*. 2010;24:37-9 (In Russ.)].
19. 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):125-9 [Gaus OV, Akhmedov VA. Clinical, biochemical and immunological features of gallstone disease associated with metabolic syndrome. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2013;11(3):125-9 (In Russ.)].
20. Ахмедов В.А., Керученко А.Л. Участие цитокинов в механизмах формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2012;10(1):76-80 [Akhmedov VA, Keruchenko AL. The participation of cytokines in the mechanisms of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2012;10(1):76-80 (In Russ.)].
21. Лазебник Л.Б. Атеросклероз – болезнь гепатоцита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;11:3-8 [Lazebnik LB. Atherosclerosis is a hepatocyte disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;11:3-8 (In Russ.)].
22. Yener O, Aksoy F, Demir M, et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turkish J Gastroenterol*. 2010;21(4):411-5. doi: 10.4318/tjg.2010.0128
23. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь. Новосибирск: Меграграфикс, 2005 [Grigor'eva IN, Nikitin YuP. Lipid metabolism and gallstone disease. Novosibirsk: Megagrafiks, 2005 (In Russ.)].
24. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А.А., Феликсова И.В. Постприанальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(6):26-30 [Polyarush NA, Dvoryashina IV, Mochalov AA, Feliksova IV. Postprandial lipemia and insulinemia in women with obesity and gallstone disease. *Problemy endokrinologii*. 2006;52(6):26-30 (In Russ.)].
25. Войнова Л.В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;5(23):96 [Voinova LV. Features of the exchange of blood lipids and bile in patients with cholelithiasis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2004;5(23):96 (In Russ.)].
26. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B, et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Canadian J Gastroenterol*. 2011;25(5):274-6. doi: 10.1155/2011/356761
27. Дудченко М.А., Третьяк Н.Г., Дудченко М.А. и др. Изменение липидов и липопероксидации крови вследствие эндовидеолапароскопической холецистэктомии у пациентов с метаболической болезнью и холелитиазом. *Мир медицины и биологии*. 2010;4:28-30 [Dudchenko MA, Tretiak NG, Dudchenko MA, et al. Change in blood lipids and lipoperoxidation due to endovideolaparoscopic cholecystectomy in patients with metabolic disease and cholelithiasis. *Mir meditsiny i biologii*. 2010;4:28-30 (In Russ.)].
28. Honda A, Yoshida T, Tanaka N, et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol*. 1995;30(1):61-6. doi: 10.1007/bf01211376
29. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы [Turumin JL. the Formation of lithogenic bile. A new look at old problems (In Russ.)]. Available at: http://drturumin.com/Form_LG.html
30. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*. 2004;126(1):322-42. doi: 10.1053/j.gastro.2003.06.005

Поступила 29.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала

А.А. Якупова¹, С.Р. Абдулхаков^{1,2}, А.Г. Сафин¹, И.М. Алиева¹, Ю.В. Ослопова¹, Р.А. Абдулхаков²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод лечения, основанный на введении донорского фекального материала реципиенту с целью восстановления нарушенного состава микробиоты кишечника. На сегодняшний день в лечении ряда заболеваний проводятся попытки применения ТФМ. В данном обзоре проведена попытка систематизации имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся определения показаний для проведения ТФМ, рекомендаций по отбору доноров, сбору, обработке и хранению донорского биоматериала.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, критерии отбора доноров, микробиота кишечника

Для цитирования: Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 215–221. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200615

Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations)

A.A. Yakupova¹, S.R. Abdulkhakov^{1,2}, A.G. Safin¹, I.M. Alieva¹, Ju.V. Oslopova¹, R.A. Abdulkhakov²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Fecal microbiota transplantation is a treatment method based on the introduction of donated fecal material to the recipient in order to restore the damaged composition of the intestinal microbiota. This review summarizes existing data on indications for fecal microbiota transplantation, recommendations for donor selection, processing and storage of donor biomaterial.

Keywords: fecal microbiota transplantation, donor selection criteria, gut microbiota

For citation: Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., et al. Fecal microbiota transplantation: donor selection criteria, storage and preparation of biomaterials (review of current recommendations). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 215–221. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200615

ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты

ЦМВ – цитомегаловирус

Введение

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – метод лечения, основанный на введении донорского фекального материала реципиенту различными способами с целью восстановления нарушенной микробиоты кишечника [1].

Интерес к терапевтическому потенциалу ТФМ с каждым годом растет во многом благодаря проведению рандомизированных клинических исследований, в которых ТФМ использовалась как дополнительный, новый метод лечения таких заболеваний, как *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника [2–5].

Однако, несмотря на многообещающие результаты ТФМ, ее проведение трудно реализовать в клинических условиях в связи с имеющимися сложностями в определении характеристик здоровой микробиоты человека и обеспечении

безопасности реципиента при использовании донорского материала [1].

Цель обзора – систематизация имеющейся на сегодняшний день информации по вопросам проведения ТФМ: определения показаний для ее проведения, рекомендаций по отбору доноров, сбору, обработке и хранению полученного донорского биоматериала.

Показания к трансплантации фекальной микробиоты

ТФМ как метод лечения быстро приняло медицинское сообщество ввиду хороших результатов лечения *C. difficile*-ассоциированной инфекции, не раз подтвержденных рандомизированными контролируемыми исследованиями. На данный момент обозначено всего несколько показаний для проведения ТФМ, которые определены на Междуна-

родной практической консенсусной конференции, посвященной хранению фекального материала для проведения ТФМ.

ТФМ рекомендуется пациентам с часто рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной инфекцией – при наличии трех и более подтвержденных эпизодов заболевания или двух эпизодов, потребовавших госпитализации. Считается, что в случае таких пациентов ТФМ эффективнее по сравнению с приемом антибактериальных препаратов или плацебо [2–7]. ТФМ может быть также рекомендована пациентам с тяжелой формой клостридиальной инфекции, не отвечающим на стандартное лечение антибиотиками [8–12]. Возможно проведение ТФМ пациентам с фульминантной формой *C. difficile*-ассоциированной инфекции в случае невозможности проведения хирургического вмешательства [8, 9].

На сегодняшний день имеются опубликованные результаты международных и российских исследований, демонстрирующие эффективность ТФМ в индукции клинической ремиссии у пациентов с язвенным колитом с атакой легкой и средней степени тяжести, однако данных о продолжительности этой ремиссии недостаточно [13–22]. ТФМ как метод лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) исследован в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и описан в метаанализе, однако результаты лечения этой группы пациентов неоднозначны и на данный момент СРК не является показанием к проведению ТФМ [23–26].

Есть данные, свидетельствующие о том, что ТФМ может оказаться перспективным методом лечения в клинических ситуациях, характеризующихся развитием резистентности к антибактериальным препаратам, а также при наличии печеночной энцефалопатии, метаболического синдрома, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунных, гематологических, нейродегенеративных, аллергических заболеваний, аутизма и некоторых злокачественных новообразований [27–38].

Отбор доноров

Первым, самым тяжелым и ресурсозатратным этапом подготовки к проведению ТФМ является отбор доноров.

Сведения об авторах:

Абдулхаков Сайяр Рустамович – к.м.н., доц., зав. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0001-9542-3580

Сафин Айрат Габбасович – зав. эндоскопическим отделением Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-4689-7058

Алиева Ильмира Марсовна – к.м.н., врач-эндоскопист Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 000-0001-5067-5848

Ослова Юлия Владимировна – к.м.н., доц., доц. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-9752-8703

Абдулхаков Рустам Аббасович – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-1509-6776

Потенциальный донор проходит несколько этапов обследования прежде, чем будет принято решение о возможности использования его биоматериала для ТФМ будущему реципиенту. Процедура обследования потенциального донора состоит из анкетирования, объективного осмотра и лабораторной диагностики биоматериала. В случае выявления отклонений на любом этапе скрининга донор исключается из программы обследования.

В соответствии с международными рекомендациями «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» (2019 г.), в качестве I этапа обследования все потенциальные доноры должны пройти анкетирование, целью которого является получение данных об образе жизни, привычках, анамнезе имеющихся заболеваний. Анкетирование позволяет заранее исключить неподходящих доноров, тем самым предотвращая лишние затраты на лабораторную диагностику [39–42].

Большинство ученых рекомендуют в качестве доноров привлекать лиц в возрасте от 18 до 50 лет, связывая это с тем, что после 50 лет у донора в большинстве случаев имеются сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника [39]. Некоторые исследователи ориентированы на возраст донора не более 60 лет, однако считается, что донор может быть и старше, в частности, если реципиент планирует использовать биоматериал от здорового члена семьи [1].

В соответствии с европейскими и голландскими рекомендациями, допускается включение донора с индексом массы тела (ИМТ) до 25 кг/м², тогда как британское и австрийское общество гастроэнтерологов не исключает возможности участия доноров с ИМТ до 30 и 35 кг/м² соответственно [40, 41]. Ограничение потенциальных доноров по ИМТ связывают с возможным отличием состава микробиоты кишечника у людей с ожирением от микробиоты здоровых людей с нормальными показателями ИМТ [1, 40, 41]. Вместе с тем в недавнем руководстве «International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice» (2019 г.) разрешается привлекать доноров с ИМТ до 30 кг/м² [42].

На сегодняшний день анкетирование потенциального донора включает в себя три больших блока. Первый блок – выявление инфекционных заболеваний на момент анкетирования либо в анамнезе, а также факторов риска их развития. Второй блок включает в себя вопросы по выявлению нарушений/заболеваний, сопровождающихся изменением состава кишечной микробиоты, третий – по приему препаратов, которые могут повлиять на состав микробиоты кишечника [42].

Учитывая, что цель подбора донора – исключение всех нежелательных явлений для реципиента, критериями исключения донора из программы скрининга является наличие в момент обследования либо в анамнезе заболеваний, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека, Т-лимфотропным вирусом человека 1 и 2-го типа,

Контактная информация:

Якупова Алина Айратовна – врач-ординатор каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. Тел.: +7(965)583-49-80; e-mail: alinayakupova96@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3347-5283

вирусных гепатитов В и С, сифилиса [1, 40–43]. По мнению некоторых авторов, не рекомендуется включать в качестве доноров лиц с указанием на наличие перенесенного туберкулеза [39, 40]. Исключают потенциального донора и при наличии заболеваний, связанных с нарушением состава кишечной микробиоты, таких как любые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая функциональные расстройства (СРК), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), наличие симптомов поражения ЖКТ (рвота, диарея, гематохезия и т.д.) при других заболеваниях. Системные аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования в анамнезе (включая новообразования органов ЖКТ), полипоз кишечника, а также наследственная отягощенность по этим заболеваниям, нейродегенеративные, психические заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет относятся к критериям исключения донора на стадии анкетирования [1, 39–43], однако допускается использование материала донора с анамнезом доброкачественного новообразования кожи после соответствующего лечения [42].

Помимо этих заболеваний прием запрещенных наркотических препаратов, частая смена сексуальных партнеров, незащищенные половые контакты, путешествие в эндемичные по инфекционным заболеваниям страны, трансплантация органов и тканей в анамнезе, недавняя госпитализация или длительное нахождение в медицинских учреждениях паллиативной помощи – также критерии исключения для потенциального донора [1, 39–43].

Противопоказанием к сдаче фекального материала будет являться и недавняя (в течение последних 6 мес) травматизация кожи иглой (нанесение татуировок, прокол различных частей тела, иглоукалывание) [1, 40, 42].

Критерии исключения донора из программы: недавняя (менее 2 мес до момента скрининга) острая кишечная инфекция, в том числе неподтвержденная, а также вакцинация живым аттенуированным вирусом в течение последних 6 мес; прием гормона роста, коровьего инсулина и концентратов факторов свертывания крови [1, 40, 42, 43].

Некоторые исследователи во избежание развития антибиотикорезистентности рекомендуют исключать из списка потенциальных доноров работников здравоохранения, контактирующих с пациентами, однако имеющиеся данные свидетельствуют о низкой колонизации толстой кишки этой группы лиц антибиотикорезистентными бактериями [42].

По некоторым данным, в США около 90% потенциальных доноров исключаются на I этапе отбора – анкетировании, в Австралии это число составляет около 50% [44, 45].

После успешного прохождения анкетирования потенциальный донор переходит на II этап отбора – лабораторное исследование, которое выполняется для исключения возможности передачи потенциальных патогенов при ТФМ.

Спектр предлагаемых авторами рекомендаций исследований очень широк и не всегда рационален. Обязательными к выполнению являются общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, показатели креатинина, аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина; оценивают наличие вирусов гепатитов А, В, С, Е, вируса иммунодефицита человека 1 и 2-го типа, возбудителя сифилиса; на усмотрение исследователей – определение С-реактивного белка. Помимо этого необходимо

проводить исследование на наличие *Strongyloides stercoralis* и других нематод, к примеру, *Ascaris lumbricoides*, *Taenia solium* и *Taenia hominis*, принимая во внимание клинические, социальные и географические особенности доноров [42].

Что касается цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), на данный момент рекомендуется проводить тестирование на наличие ЦМВ и ВЭБ у иммунодефицитных реципиентов до проведения ТФМ. В случае их серонегативности следует рассмотреть возможность проведения соответствующей беседы о рисках и преимуществах ТФМ, включая использование серонегативных по ЦМВ и ВЭБ доноров, а также об альтернативных методах лечения. На сегодняшний день потенциальный донор не исключается из программы при наличии положительных иммуноглобулинов G к ЦМВ или ВЭБ, но стоит рассмотреть возможность участия или исключения таких лиц в случае обнаружения антител класса иммуноглобулина M к ЦМВ или ВЭБ [42].

Следует отметить, что некоторые группы ученых помимо перечисленных исследований рекомендуют анализировать у доноров показатели СОЭ, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, электролитов, альбумина, проводить выявление антител к Т-лимфотропному вирусу человека 1 и 2-го типа и возбудителю амебиаза [1, 39–41, 43].

Что касается исследования кала у потенциального донора, рекомендуется выявлять возбудителей кишечных инфекций (включая сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии, иерсинии, холерный вибрион), в частности, обязательно выявление Shiga-токсинпродуцирующей *Escherichia coli*, что является актуальным в последнее время ввиду высокой летальности лиц, инфицированных данным возбудителем [1, 39–43]. Также рекомендуется выявление *C. difficile*, антибиотикорезистентных бактерий (включая ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбапенемазы и вырабатывающие β -лактамазу расширенного спектра), возбудителей вирусных инфекций (норовирус, ротавирус, аденовирус) [46]; в некоторых рекомендациях предлагается выявлять в кале донора астровирусы и саповирусы, хотя данных о необходимости их определения у здоровых, бессимптомных доноров недостаточно [1, 39–43]. Немаловажным является выявление в кале простейших и яиц гельминтов, включая выявление *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Microsporidia*, *Blastocystis hominis* и *Dientamoeba fragilis* [1, 39–43].

В случаях, когда планируется проведение ТФМ через верхние отделы ЖКТ, целесообразным считается выявление антигенов *Helicobacter pylori* [1, 40–42]. Возможно проведение теста на кальпротектин, хотя данных, подтверждающих необходимость его оценки у здоровых доноров, недостаточно [42].

При проведении всех перечисленных исследований рекомендуется использовать типовые методы тестирования (бактериологический метод, методы серодиагностики, полимеразная цепная реакция) в соответствии с национальными стандартами [42].

После успешного прохождения тестирования и лабораторной диагностики возникает вопрос: как часто необходимо проходить скрининг потенциального донора? На сегодняшний день однозначного ответа на этот вопрос нет. По данным международного руководства, опубликованного

в 2019 г., следует проводить регулярное тестирование донора каждые 8–12 нед. Как и в случае других видов донорства, необходимо обеспечить постоянную сохранность донорского материала даже после первоначального отбора и утверждения донора.

В голландских рекомендациях имеются указания, что донор должен пройти скрининг повторно через 2 мес после первоначального обследования, используя аналогичные тесты, кроме исследований на ЦМВ и ВЭБ, выполняемых 1 раз в год, при условии первоначального отрицательного результата. За 2 нед до повторного скрининга собирается донорский материал, который может быть использован для лечения пациента в случае успешного прохождения донором повторного скрининга [39].

Сбор, обработка, хранение материала

После отбора «идеальных» доноров планируются процедуры сбора, обработки и, при необходимости, хранения фекального материала.

Существует два способа использования донорского материала: введение реципиенту свежего или замороженного фекального материала. Использование свежего донорского материала теряет свою актуальность ввиду коротких сроков хранения и неудобного режима сбора как для медицинского персонала, так и для донора с реципиентом и создает предпосылки к созданию банков фекального биоматериала, количество которых растет во всем мире: OpenBiome (США, 2012), Netherlands Donor Feces Bank (Нидерланды, 2016), Asia Microbiota Bank (Гонконг, 2016), Microbioma.org (Испания, 2016) и др.

При использовании свежего донорского материала большинство исследователей рекомендуют производить сбор биоматериала в специальный одноразовый контейнер непосредственно в месте, где будет происходить обработка фекального материала. Если выполнить это невозможно, собранные биообразцы следует как можно быстрее доставить к месту дальнейшей обработки: от сбора биообразца до введения фекального материала реципиенту должно пройти не более 6 ч [3, 47]. Временные промежутки могут быть несколько увеличены в случае охлаждения биоматериала до 4°C или хранения при более низкой температуре (но не при замораживании, поскольку повторные циклы замораживания–оттаивания могут повлиять на качество фекального материала) [2, 40].

Конечная суспензия должна быть четко маркирована и храниться при температуре -80°C [48–50]. Сроки хранения готового замороженного материала варьируют от 6 мес до 2 лет при условии соблюдения температурного режима, однако рекомендуется использовать донорский материал в течение 1 года с момента подготовки [43, 51–54]. Хранение при температуре -20°C допустимо, однако это может привести к деградации чувствительных микробных популяций (например, бактериоидов), поэтому такой материал рекомендуют использовать в течение 2 мес [55]. В день проведения ТФМ фекальная суспензия размораживается на водяной бане при температуре +37°C и вводится в течение 6 ч с момента размораживания [56].

Способы введения

Все способы доставки донорского материала реципиенту делятся в зависимости от пути введения: через верхние или нижние отделы ЖКТ [57].

Введение фекальной суспензии через верхние отделы ЖКТ возможно во время эзофагогастродуоденоскопии, а также при использовании назогастрального зонда или гастростомической трубки. Минимальное количество донорского материала для введения через верхние отделы ЖКТ составляет 12,5 г фекалий, что соответствует примерно 40–60 мл суспензии. При данном способе введения высок риск нежелательных явлений, обусловленных попаданием патогенных бактерий в верхние отделы пищеварительного тракта и аспирацией донорской суспензии [58].

Помимо введения фекального материала путем эзофагогастродуоденоскопии возможен пероральный прием капсул, содержащих лиофилизат донорских фекалий. Хранение капсул допускается при температуре -20°C, они должны быть использованы в течение 90 мин с момента размораживания. Противопоказаниями к приему капсул являются наличие дисфагии, кишечной непроходимости в анамнезе, выраженной пищевой аллергии, неудачный исход предыдущей попытки ТФМ, прием антибактериальных препаратов [43]. Капсулы – наиболее удобный метод доставки фекального материала, который решает многие психологические и эстетические проблемы данной процедуры, однако высокая стоимость и количество, необходимое для эффективного лечения (более 30 капсул за один прием), ограничивают их применение.

ТФМ может быть проведена через нижние отделы ЖКТ во время колоноскопии, путем введения в виде клизмы, через стому дистального отдела подвздошной кишки либо колостому; один из новых методов доставки – введение донорского биоматериала через колоноскопическую трансэндоскопическую энтеральную трубку [2, 59].

Результаты систематических обзоров и метаанализов демонстрируют более высокие показатели достижения ремиссии при рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной инфекции в случае введения донорского материала путем колоноскопии по сравнению с другими способами доставки. Донорский биоматериал может быть введен в любой отдел ободочной кишки; введение во время колоноскопии как минимум 25–30 г фекалий или 120–150 мл фекальной суспензии считается наиболее безопасным способом доставки донорского материала [60].

Введение донорского материала в виде клизмы может быть использовано у педиатрических пациентов, а также при невозможности проведения колоноскопии. Некоторые протоколы исследований подразумевают возможность многократного введения биоматериала с помощью клизм для повышения эффективности процедуры ТФМ [3, 61, 62]. Преимущества данной методики заключаются в доступности и минимальной инвазивности для пациента, однако ее эффективность ниже, чем при введении путем колоноскопии [3].

Относительно новым способом доставки биоматериала при ТФМ является введение донорского материала путем установки в толстую кишку трансэндоскопической энтеральной трубки (colonic transendoscopic enteral tubing), которая вводится через канал эндоскопа в илеоцекальный угол, закрепляется несколькими зажимами на протяжении всей толстой кишки и выводится через анальное отверстие [59].

Таким образом, на сегодняшний день не существует универсального метода доставки донорского фекального материала, который подходил бы всем пациентам. При рассмотрении способа доставки необходимо учитывать специфику основного заболевания реципиента, отношение самого пациента к различным методам доставки и, конечно же, его психологическое состояние.

Заключение

ТФМ – это новый и перспективный метод лечения ряда заболеваний, связанных с нарушением состава микробиоты кишечника, однако, несмотря на большое количество

данных, клинических исследований и рекомендаций, остается немало вопросов по его проведению. Если правила подбора доноров на данный момент можно считать систематизированными, то вопросы, касающиеся частоты скрининга доноров, обработки и сроков хранения донорского биоматериала, определения способа доставки, требуют дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому (Приволжскому) федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере

научной деятельности в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанскому (Приволжскому) федерального университета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037
- Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098
- Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-16. doi: 10.7326/M16-0271
- Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:835-43. doi: 10.1111/apt.13144
- Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156:1324-32. doi: 10.1053/j.gastro.2018
- Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2017;318:1985-93. doi: 10.1001/jama.2017
- Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, et al. Decrease in surgery for *Clostridium difficile* infection after starting a program to transplant fecal microbiota. *Ann Intern Med*. 2015;163:487-8. doi: 10.7326/L15-5139
- Fischer M, Sipe B, Cheng Y-W, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe complicated *Clostridium difficile*: a promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8:289-302. doi: 10.1080/19490976.2016.1273998
- Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:470-6. doi: 10.1111/apt.13290
- Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:735-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829004ae
- Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:152-9. doi: 10.1111/apt.14816
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102-9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. *JAMA*. 2019;321:156-64. doi: 10.1001/jama.2018.20046
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4
- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110-8. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045
- Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:213-24. doi: 10.1111/apt.14173
- Narula N, Kassam Z, Yuan Y, et al. Systematic review and meta-analysis: fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1702-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001228
- Scaldaferri F, Pecere S, Petito V, et al. Efficacy and mechanisms of action of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: pitfalls and promises from a first meta-analysis. *Transplant Proc*. 2016;48:402-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040
- Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(19):97. doi: 10.1097/MD.0000000000000097
- Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(10):1311-7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz060
- Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру*. 2019;3(158):40-6 [Scherbakov PL, Belova ND, Generezov EV, et al.

- Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience). *Doctor.Ru*. 2019;3(158):40-6 (In Russ.]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46
23. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZ, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-15. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434
24. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, single-center trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2
25. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00034. doi: 10.14309/ctg.0000000000000034
26. Ianaro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:240-8. doi: 10.1111/apt.15330
27. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727-38. doi: 10.1002/hep.29306
28. Bajaj JS, Kakiyama G, Savidge T, et al. Antibiotic-associated disruption of microbiota composition and function in cirrhosis is restored by fecal transplant. *Hepatology*. 2018;68:1549-58. doi: 10.1002/hep.30037
29. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
30. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26:611-9. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.008
31. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:364-70. doi: 10.1093/cid/cix252
32. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:830-8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.12.009
33. Kuijper EJ, Vendrik KEW, Vehreschild MJGT. Manipulation of the microbiota to eradicate multidrug-resistant Enterobacteriaceae from the human intestinal tract. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:786-9. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.025
34. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1071-9. doi: 10.14309/ajg.0000000000000115
35. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7
36. Wang Y, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med*. 2018;24:1804-8. doi: 10.1038/s41591-018-0238-9
37. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359:91-7. doi: 10.1126/science.aan3706
38. Youlian Z, Haoming X, Hongli H, et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? *Hindawi BioMed Res Int Vol*. 2019;1-11. doi: 10.1155.2019.3469754
39. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Inf*. 2017;23(12):924-30. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.015
40. Mullish BH, Quraishi M, Segal J, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;0:1-22. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316818
41. Kump P, Krause R, Steininger C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Z Gastroenterol*. 2014;52:1485-92. doi: 10.1055/s-0034-1385562
42. Cammarota G, Ianaro G, Kelly CR, Mullish BH, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68:2111-21. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548
43. OpenBiome. OpenBiome Quality Metrics. 2019. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/50e0c29ae4b0a05702af7e6a/t/5cc2477b36a72a000152b793/1556236156464/Quality+Metrics.pdf>
44. Kassam Z, Dubois NE, Ling K. 512 – donor health screening for fecal microbiota transplantation: prospective evaluation of 15,317 candidate donors. *Gastroenterology*. 2019;156:100-1. doi: 10.1016/S0016-5085(19)37042-8
45. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1600-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000405
46. Food and Drug Administration. Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation – screening and testing of stool donors for multi-drug resistant organisms. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation>
47. Chu ND, Smith MB, Perrotta AR, et al. Profiling living bacteria informs preparation of fecal microbiota transplantations. *PLoS One*. 2017;26:12(1):e0170922. doi: 10.1371/journal.pone.0170922
48. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:46-53. doi: 10.1111/apt.13009
49. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142:490-6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.037
50. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1515-22. doi: 10.1093/cid/ciu135
51. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, et al. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:1011-8. doi: 10.1111/apt.13366
52. Adair A, Wigmore SJ. Paid organ donation: the case against. *Annals*. 2011;93:191-2. doi: 10.1308/147870811X565061a
53. Elliott RJ, Nienga M, Ladha A, et al. Stool processing speed and storage duration do not impact clinical effectiveness of fecal microbiota transplantation across 1,924 *Clostridium difficile* infection patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111. doi: 10.14309/00000434-201610001-00119
54. Budree S, Elliott RJ, Rao S, et al. Donor stool processing time: the effect on the intestinal microbiome and clinical outcomes of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2017;152:1006. doi: 10.1016/S0016-5085(17)33415-7

55. Bahl MI, Bergström A, Licht TR. Freezing fecal samples prior to DNA extraction affects the Firmicutes to Bacteroidetes ratio determined by downstream quantitative PCR analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;329:193-7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02523.x
56. Sleight SC, Wigginton NS, Lenski RE. Increased susceptibility to repeated freeze-thaw cycles in *Escherichia coli* following long-term evolution in a benign environment. *BMC Evol Biol.* 2006;6:104. doi: 10.1186/1471-2148-6-104
57. Long C, Yu Y, Cui B, et al. A novel quick transendoscopic enteral tubing in mid-gut: technique and training with video. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:37. doi: 10.1186/s12876-018-0766-2
58. Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Library of Science ONE.* 2016;11(6):e0157259. doi: 10.1371/journal.pone.0157259
59. Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota. *Endosc Int Open.* 2016; 4: 610-3. doi: 10.1055/s-0042-105205
60. Osman M, O'Brien K, Stoltzner Z, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection from an international public stool bank: results from a 2050-patient multicenter cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3. doi: 10.1093/ofid/ofw172.1668
61. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:500-8. doi: 10.1038/ajg.2013.59
62. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:693-702. doi: 10.1097/MCG.0000000000000046

Поступила 30.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени

М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец, С.И. Мозговой, Н.А. Николаев, А.В. Нелидова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрена кишечная проницаемость с позиций мукозального барьера – единой структурно-функциональной единицы, включающей пристеночный слой слизи, индигенную микробиоту и эпителий слизистой оболочки. Представлены данные о том, что нарушения микробиоты, состава кишечной слизи, эпителиоцитов и белков плотных контактов приводят к различным метаболическим сдвигам. Таким образом формируются сложные патогенетические взаимодействия между интестинальным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями, такими как неалкогольная жировая болезнь печени, и сердечно-сосудистыми заболеваниями, комплексное изучение и модификация которых позволит проводить персонализированную терапию и профилактику данных заболеваний.

Ключевые слова: интестинальный мукозальный барьер, метаболический континуум, кардиоваскулярные риски

Для цитирования: Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 222–227. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614

Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

M.A. Livzan, T.S. Krolevets, S.I. Mozgovoy, N.A. Nikolaev, A.V. Nelidova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

We discussed about the term “intestinal permeability” like as the mucosal barrier – a single structural and functional conception that includes the layer of mucus, the indigenous microbiota and the epithelium of the mucosa in this publication. Information was presented about the role of the microbiota, the composition of intestinal mucus, epithelial cells and proteins of tight junctions which lead to various metabolic diseases. The complex pathogenetic interactions are formed between the intestinal mucosal barrier, metabolic disorders such as non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. The complex researches and modification of this interactions will allow to create personalized approaches and to prevent of these diseases.

Keywords: intestinal mucosal barrier, metabolic continuum, cardiovascular risks

For citation: Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I., et al. Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 222–227. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200614

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система

ТМАО – триметиламин-N-оксид
ТJ – плотный контакт
TLRs – toll-подобные рецепторы

Болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) сегодня занимают лидирующую позицию среди причин смертности взрослого населения России, снижая потенциал здоровья нации, а также приводят к прямым и косвенным финансовым потерям. Важнейшей задачей становятся персонализация факторов риска и их модификация для предотвращения формирования сердечно-сосудистых осложнений – переход от стандартизированной медицины к медицине превентивной, поиск новых мишеней для разработки эффективной профилактики и таргетной терапии. Рассмотрение традиционных факторов риска невозможно без учета процессов, влияющих на силу их воздействия в отношении патологии ССС. Последнее десятилетие внимание российских и зарубежных исследователей уделяется оценке состояния микробиоты пищеварительного тракта при ожи-

рении, сахарном диабете 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и артериальной гипертензии, т.е. при той патологии, которая ассоциирована с наиболее высоким риском не только заболеваемости, но и прежде всего смертности от крупных кардиоваскулярных событий. В недавнем исследовании А. Fialho и соавт. продемонстрировано, что наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке может служить независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца [1]. Вместе с тем изучение вклада микробиоты и нарушения кишечной проницаемости наиболее целесообразно оценивать во взаимосвязи с вовлечением гепатоцитов и висцеральной жировой ткани с изменением синтеза адипокинов. Современные возможности обработки и анализа данных позволяют количественно выразить влияние и взаимодействие не-

скольких факторов для создания наиболее эффективной, превентивной модели курации пациентов. Выяснение изменений кишечной микробиоты во взаимосвязи с состоянием эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, установление ассоциативных связей состояния интестинального мукозального барьера и синтеза адипокинов, наличия и формы НАЖБП, течения ишемической болезни сердца следует признать одними из наиболее перспективных направлений в оценке факторов риска крупных кардиоваскулярных событий.

Компоненты интестинального мукозального барьера и их участие в развитии НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний

Фокус исследователей и клиницистов на функциональной состоятельности эпителия слизистой оболочки кишки обусловлен участием повышенной кишечной проницаемости в патогенезе заболеваний как пищеварительного тракта, так и внекишечных. По мере накопления данных становится очевидным, что рассмотрение лишь эпителиальной проницаемости в отрыве от состояния микробиоты ущербно. С нашей точки зрения, наиболее рационально рассмотрение кишечной проницаемости с позиций мукозального барьера – единой структурно-функциональной единицы, включающей пристеночный слой слизи, индигенную микробиоту и эпителий слизистой оболочки.

В отдельных научных исследованиях более подробно описаны составляющие кишечного барьера. Одни исследователи более подробно изучали слой эпителиальных клеток, который образует основной физический барьер между просветом кишечника и слизистой оболочкой. Парацеллюлярное пространство закрыто плотными соединениями (плотные контакты – tight junctions, TJ), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул [2–4]. Под комплексом белков TJ находятся белки, образующие адгезивный комплекс (adherence junctions – AJ), которые, в свою очередь, играют важную роль в межклеточном сигнальном взаимодействии и эпителиальной реституции, а также десмосомы, поддерживающие эпителиальную стабильность. Комплекс белков TJ представлен внутримембранными белками, окклюдинами и различными представителями семьи клаудинов в зависимости от типа ткани и расположения по отношению к парацеллюлярному пространству. Окклюдин, клаудины и трицеллюлин связывают соседние клетки с активным цитоскелетом через цитоплазматические протеины, такие как зонулины (Zonula occludens). Zonula (ZO-1,

ZO-2 и ZO-3) играет роль внутриклеточных плотных соединений белков, окклюдин и адгезивные белки играют регулируемую роль, клаудины – трансмембранные белки, в основном отвечающие за барьерную функцию кишечника и представляющие собой семейство белков из 24 представителей. Таким образом, состояние белков TJ можно использовать как маркер потери целостности парацеллюлярного барьера. Кроме того, изменение экспрессии белковых компонентов TJ оказывает регуляторное воздействие на состояние кишечного барьера путем влияния на работу глюкагоноподобного пептида-2, регулируя поступление глюкозы, работу киназы миозина легких цепей (myosin light chain kinase – MLCK), которая путем фосфорилирования миозина способна обеспечивать адекватную проницаемость кишечного барьера, работу нейротрансмиттеров и выработку цитокинов, отвечающих за локальный и системный воспалительный ответ [5, 6].

Другие работы посвящены изучению слоя пристеночной слизи, которая является не менее важным компонентом для нормального функционирования кишечного барьера. Слизь может служить местом для связывания бактерий, их жизнедеятельности и размножения. Бокаловидные клетки выделяют муцин, который гликозилирован и полимеризуется в огромную сетчатую структуру. Муцин 2 является основным компонентом секретируемого муцина в толстой и тонкой кишке и играет ключевую роль в поддержании микробов на расстоянии от эпителиальной поверхности [7].

И, конечно, большое внимание отводится изучению микробиоты. Кишечный тракт содержит наибольшее бактериальное сообщество, достигающее плотности около 10^{12} бактерий на грамм в просвете дистальной части толстой кишки. У каждого человека содержится до нескольких сотен видов кишечных бактерий, большинство которых относится к одному из двух доминирующих типов – *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [8–10]. Преобладающие виды в микробиоте со своим экологическим составом известны как энтеротипы [11]. Микробное разнообразие в кишечнике человека зависит от возраста, способа родоразрешения, этнических особенностей, проживания и типа питания и даже от частоты и регулярности физических нагрузок [12]. Микробиота кишечника считается симбионтом по своей природе. Она участвует в различных процессах, включая расщепление и усвоение питательных веществ, производство витаминов и гормонов. Микробиота кишечника оказывает влияние на физиологическое состояние печени путем всасывания ее метаболитов через порталный кровоток и поступление их в системный кровоток. Полноценное функционирование индигенной микробиоты через взаимодействие с сигнальными молекулами – toll-подобными рецепторами (TLRs) – позволяет реализовать первую линию защиты и предотвратить всасывание кишечных антигенов [13].

Сравнительно недавно появилось такое понятие, как «синдром повышенной проницаемости кишечника», и на сегодняшний день до конца не установилось понимание ведущих механизмов данного синдрома. Одни авторы в большей степени склонны делать акцент на белках TJ,

Сведения об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Мозговой Сергей Игоревич – д.м.н., доц., проф. каф. патологической анатомии. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-3758-4930

Нелидова Анастасия Владимировна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней. ORCID: 0000-0003-0149-6119

Контактная информация:

Кролевец Татьяна Сергеевна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(913)156-04-14; e-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

другие – на составе кишечной микробиоты и состоянии эпителиоцитов [14].

В научных работах, посвященных данной проблеме, изучается роль состояния кишечного барьера в развитии различных заболеваний – от функциональных расстройств до онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Несмотря на большое количество разрозненной информации по данной проблеме, нам не хватает фундаментального подхода к пониманию, что такое интестинальный мукозальный барьер в норме. Важно понять и договориться, что представляет из себя интестинальный мукозальный барьер. Поэтому необходимо систематизировать имеющиеся данные и описать интестинальный мукозальный барьер как структурно-функциональную единицу.

Нарушения микробиоты, состава кишечной слизи, эпителиоцитов и белков TJ приводят к различным метаболическим нарушениям, в результате которых развиваются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, нарушения липидного обмена.

В экспериментальных исследованиях на мышах с ожирением, вызванным избыточным питанием, демонстрируют изменение нормального соотношения белков клаудинов в тонкой и толстой кишке и их экспрессии, ассоциированное с изменением кишечной проницаемости, а следом – и с изменением уровня ионов натрия, кальция в сыворотке крови, нарушением циркуляции желчных кислот, что может предполагать развитие сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (артериальная гипертензия), желчнокаменной болезни у данных особей [15].

Интересными представляются доклинические и клинические исследования, которые подтверждают роль микробиоты кишечника и состояния кишечного барьера в патогенезе НАЖБП и ее прогрессирования. Одно из крупнейших на сегодняшний момент исследований проведено R. Loomba и соавт., которые охарактеризовали кишечный микробиом 86 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП и фиброзом различной стадии. Авторы сделали вывод о преобладании грамотрицательной микробиоты по мере прогрессирования фиброза печени: F2–3 – *Escherichia coli* (1,0%) и *Bacteroides vulgatus* (2,2%), ранние стадии фиброза (F0–1) – 2,5% *Eubacterium rectale* и 1,7% *B. vulgatus* [16, 17]. При нарушении интестинального мукозального барьера происходит избыточное всасывание липополисахаридов в портальный кровоток, что ведет к дистрофии печени с последующим развитием фиброза [18].

В последнее десятилетие появились новые представления о системном влиянии микробиоты на организм человека, которое имеет значение в патофизиологии ожирения и заболеваний, рассматриваемых в рамках метаболического континуума, таких как ССЗ, НАЖБП, сахарный диабет 2-го типа, с позиции участия в их формировании целостности кишечного барьера и его проницаемости, а также кишечной микробиоты.

Известно исследование, в котором состав микробиоты изменялся в зависимости от характера питания хозяина. Микробиоту кишечника из человеческих фекалий пересаживали стерильным мышам, а потом одной группе давали пищу с высоким содержанием жиров и сахара («западная диета»), а другой группе – растительную диету с низким содержанием жиров. Группа, которая была на диете с высоким содержанием жиров, имела более низкое количество *Bacteroidetes* spp. и большее *Firmicutes* по сравнению с мышами, которых кормили растительной пищей [19]. Ис-

следования на людях и мышах показали повышение коэффициента *Firmicutes/Bacteroidetes* у лиц с избыточным весом или ожирением и уменьшение коэффициента при потере веса. В другом исследовании большее число *Ruminococcaceae* и *Rikenellaceae* отмечено у мышей с лептинорезистентностью (*leptin-promoting satiety*) и у мышей с диабетом (db/db) по сравнению с их здоровыми сородичами [20]. Другие исследования подтвердили роль протеобактерий в ожирении [21]. Таким образом, огромное количество исследований демонстрирует патогенетическую роль микробиоты в формировании и прогрессировании метаболических заболеваний, однако разрозненность их результатов не позволяет сформировать единую концепцию и требует дальнейшего изучения и систематизации полученных данных.

Изменения кишечной микробиоты также способствуют развитию атеросклероза и ассоциированных с ним ССЗ. Особое внимание в настоящее время уделяется таким продуктам метаболизма кишечных бактерий, как триметиламин и триметиламин-N-оксид (ТМАО) [22–24]. В эксперименте показано, что ТМАО, попадая в системный кровоток, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, воспалению, агрегации тромбоцитов, отложению липидов в сосудистой стенке, активации протеинкиназы C, повышению экспрессии молекул адгезии (VCAM-1), активации нуклеарного фактора κ B, повышению уровня фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 [24], что является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта) [23].

Обращает на себя внимание отсутствие исследований на людях по изучению состояния эпителиального барьера при метаболических заболеваниях, в том числе доказывающих роль белков TJ в развитии ССЗ и прогнозировании кардиоваскулярных событий, что является новым направлением в исследовании роли интестинального мукозального барьера в развитии метаболических заболеваний.

При этом отмечается четкая взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ. Прогрессирование фиброза печени при НАЖБП опасно не только формированием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы как конечной ветви патогенетического развития заболевания, но более высокой распространенностью ССЗ. Уровень смертности от ССЗ в группе пациентов с НАЖБП преобладает над уровнем смертности от заболеваний печени и составляет 36% против 6,8% [25, 26]. Фиброз печени признается ведущим фактором, определяющим прогноз пациентов и риск смерти, в том числе ассоциированной с крупными кардиоваскулярными событиями [27].

Механизмы, лежащие в основе возможной независимой ассоциации между НАЖБП и нарушениями сердечно-метаболического обмена, еще не полностью выяснены. С одной стороны, висцеральная жировая ткань является самостоятельным источником провоспалительных цитокинов, что усиливает хроническое системное воспаление [28, 29]. С другой стороны, особенностью НАЖБП является атерогенная дислипидемия, которая представляет собой потенциальный фактор риска эндотелиальной дисфункции и реноваскулярных осложнений [30, 31]. НАЖБП, особенно на стадии клинико-биохимической активности (неалкогольный стеатогепатит), ассоциируется с повышенным выделением прокоагулянтных, прооксидантных и профиброгенных факторов. НАЖБП связана с увеличением компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких как анги-

отензин II, который может способствовать повреждению сосудов за счет увеличения окислительного стресса и последующего блокирования сигнальных путей инсулина и ускорения атеросклероза [32]. В дополнение нарушение передачи сигналов инсулина в эндотелии приводит к вазоконстрикции, способствуя тем самым артериальной гипертензии [33]. Ангиотензин II, в свою очередь, ускоряет прогрессирование НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит, а затем фиброз путем стимуляции фибробластов и индукции высвобождения провоспалительных цитокинов.

Последние данные подтверждают роль гормонов жировой ткани (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.) в ассоциации сердечно-метаболических осложнений у пациентов с НАЖБП, при том что адипонектин обладает противовоспалительным действием. У пациентов с НАЖБП обнаружено снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов [34]. По некоторым данным, регуляция уровня адипонектина опосредуется фетуином-А – секретируемым печенью белком, который тесно связан с ожирением печени, нарушением толерантности к глюкозе и развитием резистентности к инсулину. Гиперлептинемия ассоциирована с высоким риском развития ССЗ [35] в результате как атерогенных эффектов данного гормона, так и его влияния на свертываемость крови, что вызывает гиперагрегацию тромбоцитов. У пациентов с НАЖБП обнаружен феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности [36–39]. Лептин регулирует глюконеогенез в печени и чувствительность к инсулину. Соответственно, дефекты действия лептина, которые имеют место в состоянии лептинорезистентности, приводят к нарушению работы печени, а именно к гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии.

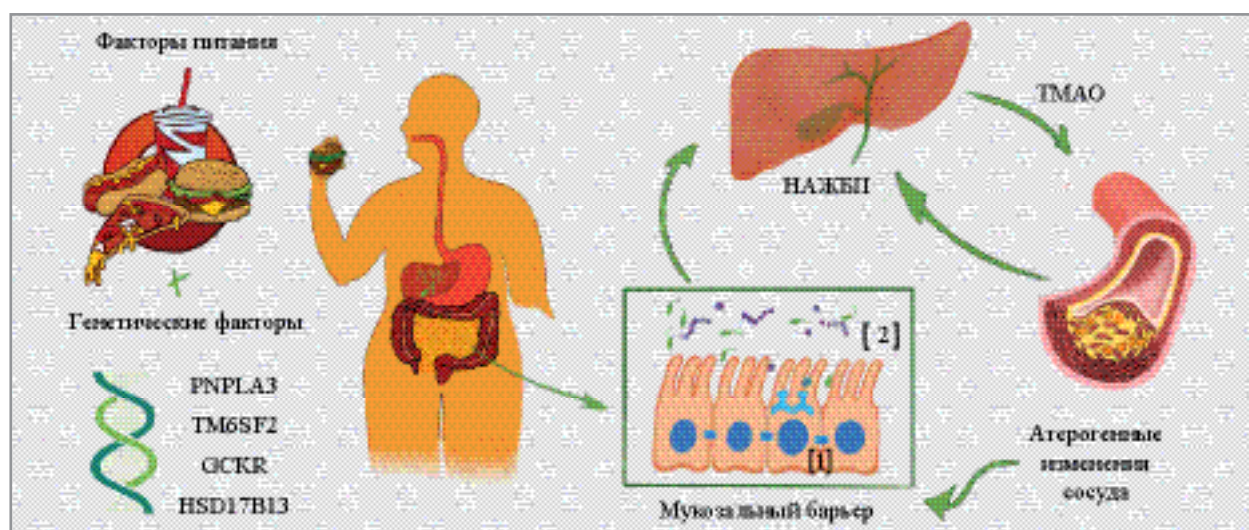
Таким образом, формируются сложные патогенетические взаимодействия между кишечным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями, НАЖБП и ССЗ (см. рисунок), которые на сегодняшний день остаются до конца не ясными. Необходимы комплексное изучение и выявление ведущих патогенетических факторов, модифи-

кация которых позволит проводить персонализированную терапию и профилактику данных заболеваний.

С другой стороны, изменения ССС могут оказывать отрицательное действие на кишечный мукозальный барьер. В регуляции желудочно-кишечного тракта принимает участие множество факторов, среди которых важную роль отводят эндотелиальным факторам. Эндотелий – это активная метаболическая система, которая реагирует на любой физический или химический стимул выделением веществ, которые поддерживают вазомоторный баланс и сосудисто-тканевой гомеостаз. Эндотелий – один из основных органов, который реализует многие звенья патогенеза различных заболеваний, в том числе при патологии органов пищеварения [40]. Он участвует практически во всех процессах: гомеостаз, гемостаз, воспаление.

Кишечный эндотелий также участвует во врожденном иммунитете путем экспрессии TLRs, которые увеличивают экспрессию провоспалительных генов и способствуют хемотаксису лейкоцитов, фагоцитозу и цитотоксичности, формируя вторую линию защиты против проникновения бактерий [41]. Экспрессия TLRs на сосудистых эндотелиальных клетках активируется сосудистым воспалением, а также липополисахаридами. Эндотелиальные клетки обнаруживают как внеклеточные, так и внутриклеточные микробные агенты с помощью системы TLRs и активируют домен олигомеризации нуклеотидов [42], что привлекает эндотелиальные молекулы адгезии лейкоцитов, увеличивающие миграцию лейкоцитов [43].

Мы можем предполагать, что имеются ассоциации наличия кардиоваскулярных заболеваний и повреждения кишечного мукозального барьера. В частности, оксид азота и эндотелин-1, продуцируемые эндотелием, имеют широкий спектр биологических эффектов, среди которых передача нервных импульсов, влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, желудочную секрецию, регуляция микроциркуляции и цитопротекции, развитие опухолевых процессов и регуляция кровотока [44]. Эндотелиальная дисфункция является одним из этиологических факторов воспалительных заболеваний кишечника [45] и может спо-



Представление взаимодействий между кишечным мукозальным барьером, метаболическими нарушениями и ССЗ. Примечание. 1 – белки TJ, 2 – микробиота; PNPLA3 – ген пататинАподобный фосфолипазный домен 3, TM6SF2 – трансмембранный 6 суперсемейства 2 человеческий ген, GSKR – ген, кодирующий белок, регулирующий глюкокиназу, HSD17B13 – ген, кодирующий энзим 17βАгидроксистероиддегидрогеназу типа 13.

способствовать развитию ряда заболеваний пищеварительной системы, включая портальную гипертензию, повреждение слизистой желудка, острое ишемическое повреждение кишечника. При эндотелиальной дисфункции нарушается экспрессия или транскрипция эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению синтеза NO и нарушению процессов вазодилатации, адгезии тучных клеток, ингибирования лейкоцитов и тромбоцитов, а также нарушению барьерной функции слизистой оболочки [44].

Заключение

Интестинальный мукозальный барьер обеспечивает одну из линий защиты от развития патологии ССС, что в дальнейшем позволяет рассматривать его в качестве таргетной мишени в разработке профилактических мер. Патология ССС, прежде всего эндотелиальная дисфункция, дополни-

тельно повышает проницаемость интестинального барьера, что, в свою очередь, создает предпосылки для прогрессирования заболеваний и повышения кардиоваскулярных рисков. Таким образом, для профилактики сердечно-сосудистых событий становится целесообразным рассмотрение интестинального мукозального барьера во функциональной взаимосвязи с сосудистыми факторами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ 2020 (ШН-2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе критериев приверженности» (прикладная) №ГР АААА-А20-120040790011-1 от 07.04.2020.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(2):412–21. doi: 10.1007/s10620-017-4828-z.
2. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:3-20. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
3. Wada M, Tamura A, Takahashi N, Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology*. 2013;144:369-80. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.035
4. Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:285-93. doi: 10.1038/35067088
5. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141:769-76. doi: 10.3945/jn.110.135657
6. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799-809. doi:10.1038/nri2653
7. Johansson ME, Thomsson KA, Hansson GC. Proteomic analyses of the two mucus layers of the colon barrier reveal that their main component, the Muc2 mucin, is strongly bound to the Fcgbp protein. *J Proteome Res*. 2009;8:3549-57. doi: 10.1021/pr9002504
8. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20. doi: 10.1126/science.1104816
9. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8. doi: 10.1126/science.1110591
10. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008;320:1647-51. doi: 10.1126/science.1155725
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80. doi: 10.1038/nature09944
12. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
13. Johnston DG, Corr SC. Toll-Like Receptor Signalling and the Control of Intestinal Barrier Function. *Methods Mol Biol*. 2016;1390:287-300. doi: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18
14. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:189. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/189>
15. Ahmad R, Rah B, Bastola D, et al. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci Rep*. 2017;7(1):5125. doi: 10.1038/s41598-017-04989-8
16. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2017;25:1054-62. e1-e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001
17. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144-58. doi: 10.1111/apt.15314
18. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro*. 2019;6:e000315. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000315
19. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of non alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:144-58. doi: 10.1111/apt.15314
20. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: Impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol*. 2011;2:149. doi: 10.3389/fmicb.2011.00149
21. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, et al. Proteobacteria: A common factor in human diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9351507. doi: 10.1155/2017/9351507
22. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:171-81. doi: 10.1038/nrmicro.2017.149
23. Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:110-9. doi: 10.5551/jat.38265
24. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):1-13. doi: 10.3390/jcm6090086
25. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины: учеб.

- пособие. М.: Прима Принт, 2020 [Maev IV, Andreev DN, Kucheriavi IuA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine: a tutorial. Moscow: Prima Print, 2020 (In Russ.)].
27. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65. doi: 10.1002/hep.29085
 28. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:147-58. doi: 10.1016/j.jceh.2015.02.002
 29. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000341
 30. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65:1109-23. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.003
 31. Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренева-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):126-33 [Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):126-33 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099
 32. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101:129-37. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009
 33. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:721-37. doi: 10.1038/nrneph.2016.145
 34. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: The roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:406-12. doi: 10.1681/ASN.2009080820
 35. Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. *Дневник казанской мед. школы*. 2014;1(4):44-8 [Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV, et al. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome. *Diary of Kazan Medical School*. 2014;1(4):44-8 (In Russ.)]. Available at: <https://readera.ru/140125975>
 36. Stojasavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18070-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
 37. Saxena NK, Anania FA. Anania Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):153-61. doi: 10.1016/j.tem.2015.01.002
 38. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2014;130:157-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003
 39. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептино-резистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;108(8):27-33 [Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Role leptin and leptinresistance to organization non-alcoholic fatty liver disease in persons with obesity and overweight. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2014;108(8):27-33 (In Russ.)].
 40. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57-65 [Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevetz TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2019;170(10):57-65 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
 41. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004;5:987-95. doi: 10.1038/ni1112
 42. Heidemann J, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Intestinal microvascular endothelium and immunity in inflammatory bowel disease: a secondline of defense? *Infect Immun*. 2006;74:5425-32. doi: 10.1128/iai.00248-06
 43. Faure E, Thomas L, Xu H, et al. Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF-kappa B activation. *J Immunol*. 2001;166:2018-24.
 44. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric Oxide in Gastrointestinal health and disease. *J Gastroenterology*. 2004;126:903-13. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.046
 45. Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1067-77. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067

Поступила 22.06.2020



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Г.В. Лукина, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (болезнь Крона – БК, язвенный колит – ЯК) – иммуноопосредованные болезни неизвестной этиологии. В основе патогенеза ВЗК лежат нарушение барьерной функции кишечника по отношению к антигенам микробного и пищевого происхождения, генетическая предрасположенность и дефекты активации иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки. В сыворотках больных ВЗК выявляют 3 группы антител: аутоантитела, антимикробные антитела и антитела к пептидным антигенам. При БК наиболее полезными диагностическими маркерами являются антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae*, при ЯК – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Антитела не входят в число диагностических критериев БК и ЯК, диагноз которых традиционно ставится на основании комплекса клинических, рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, однако могут использоваться в качестве полезных дополнительных неинвазивных маркеров для ранней диагностики, оценки клинических фенотипов, прогноза и эффективности терапии данных заболеваний.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, аутоантитела, антимикробные антитела, антитела к пептидным антигенам, диагностическое и прогностическое значение

Для цитирования: Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 228–235. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610

Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases

E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, G.V. Lukina, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow, Russia

Inflammatory bowel disease – IBD (Crohn's disease – CD, ulcerative colitis – UC) – immune-mediated diseases of the digestive tract of unknown etiology. The basis of the pathogenesis of IBD is a violation of the protective mechanisms of the intestinal barrier as a result of a complex interaction of environmental factors, a genetic predisposition and defects in the activation of the immune response in the lymphoid tissue of the intestinal mucosa. Three groups of antibodies are detected in the sera of IBD patients: autoantibodies, antimicrobial antibodies and antibodies to peptide antigens. In CD, the most useful diagnostic markers are ASCA; in UC patients – pANCA. Antibodies are not among the diagnostic criteria for CD and UC, the diagnosis of which is traditionally made on the basis of a complex of clinical, radiological, endoscopic and histological signs, but can be used as useful additional non-invasive markers for early diagnosis, assessment of clinical phenotypes, prognosis and effectiveness of treatment of these diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, autoantibodies, antimicrobial antibodies, antibodies to peptide antigens, diagnostic and prognostic value

For citation: Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Parfenov A.I. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 228–235. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610

АИГ – аутоиммунный гепатит
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции
ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов теста
ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов теста
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
PR3 – протеиназа 3

ПЦПР – предсказательная ценность положительных результатов
ЯК – язвенный колит
aC – антитела иммуноглобулина А к хитину
aL – антитела иммуноглобулина А к ламинарину
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
cANCA – цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASCA – антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae*
GAB – антитела к бокаловидным клеткам эпителия слизистой оболочки кишечника
Ig – иммуноглобулин
MAP – *Mycobacterium avium paratuberculosis*
PAB – панкреатические антитела

Введение

Воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (болезнь Крона – БК, язвенный колит – ЯК) – иммуноопосредованные болезни пищеварительного тракта неизвестной этиологии, характеризующиеся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений [1, 2]. Отличительным признаком БК является трансмуральное сегментарное гранулематозное воспаление, которое может локализовываться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – от полости рта до ануса [1]. При ЯК воспалительный процесс поражает только толстую и прямую кишку, ограничен слизистой оболочкой и имеет диффузный характер [2]. В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение защитных механизмов интестинального барьера в результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды (кишечной микрофлоры, пищевых метаболитов), генетической предрасположенности и дефектов активации врожденного и приобретенного иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки [3]. Метаанализ геномных исследований позволил выявить 163 локуса, ассоциированных с БК и ЯК. Среди генов предрасположенности к развитию БК особое значение имеет ген рецептора NOD2, стимуляция которого микробными лигандами запускает продукцию провоспалительных цитокинов в клетках кишечного эпителия через активацию сигнального пути, опосредуемого ядерным фактором транскрипции κB (NF- κB) [4]. Согласно классификации иммуноопосредованных болезней человека, БК и ЯК относятся к группе полигенных аутовоспалительных заболеваний, в развитии которых важную роль играет ранняя активация клеток врожденного иммунитета в мукосоассоциированной лимфоидной ткани кишечника [5]. Связывание микробных и пищевых патогенов с Toll- и NOD-подобными рецепторами стимулирует функциональную активность макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, врожденных лимфоидных клеток, эпителиальных клеток кишечника, инфламмасом (NLRP3, NLRC4, NLRP6) и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков), что приводит к воспалению и деструкции кишечной стенки [5, 6]. Цитокины и тканевые антигены, образующиеся при aberrантной активации врожденного иммунного ответа, усиливают аутоиммунные реакции адаптивного иммунитета, способствуя потере иммунологической толерантности, развитию дефицита супрессорных регуляторных Т-клеток, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов в аутореактивные эффекторные клетки (Th1, Th2, Th17, Th9, плазматические клетки) и гиперпродукции широкого спектра антител как к микробным, так и к соб-

ственным антигенам [7, 8]. В сыворотках больных ВЗК выявляют 3 основных группы антител: аутоантитела, антимикробные антитела и антитела к пептидным антигенам. Антитела не входят в число диагностических критериев БК и ЯК, диагноз которых традиционно ставится на основании комплекса клинических, рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, однако могут использоваться в качестве полезных дополнительных неинвазивных маркеров для ранней диагностики, оценки клинических фенотипов, прогноза и эффективности терапии данных заболеваний.

Общая характеристика антител при ВЗК

Общая характеристика, методы определения и частота обнаружения антител при ВЗК представлены в табл. 1, 2 [9–17].

Аутоантитела

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. В зависимости от типа свечения в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на фиксированных этанолом нейтрофилах человека различают 2 основных разновидности ANCA – цитоплазматические (сANCA) и перинуклеарные (рANCA). Обнаружение сANCA и рANCA в сыворотке крови наиболее характерно для системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (ANCA-ассоциированных системных васкулитов) [18]. сANCA дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, взаимодействуют с протеиназой 3 (PR3) и являются высокоспецифичным диагностическим маркером гранулематоза с полиангиитом. рANCA характеризуются гомогенным свечением цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, реагируют с миелопероксидазой и служат полезным диагностическим маркером микроскопического полиангиита, синдрома Черджа–Стросс, быстро прогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома. При ВЗК и аутоиммунных поражениях печени выявляют преимущественно атипичные рANCA, которые идентифицируются НРИФ в виде ядерного или диффузного неоднородного свечения перинуклеарной цитоплазмы нейтрофилов [10, 12]. Таргетными антигенами для атипичных рANCA служат различные ядерные и цитоплазматические белки нейтрофилов. Специфичными серологическими маркерами ВЗК, аутоиммунного гепатита (АИГ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) являются атипичные периферические антиядерные нейтрофильные антитела (рANNA), реагирующие с белком-нуклеопорином β -тубулин 5 [10, 19]. рANNA могут быть обнаружены в сыворотках крови только с помощью НРИФ на нейтрофилах человека, фиксированных формальдегидом [19]. Наиболее высокая частота выявления атипичных рANCA регистрируется при ЯК (60–80%), ПСХ (88%) и АИГ (81%);

Сведения об авторах:

Александрова Елена Николаевна – д.м.н., зав. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Новиков Александр Александрович – д.б.н., вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Лукина Галина Викторовна – д.м.н., проф., зав. отд. ревматологии. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Таблица 1. Классификация антител при ВЗК (адаптировано [9–17])

Антитела	Класс Ig	Таргетные антигены	Методы определения	Заболевания
<i>Аутоантитела</i>				
Атипичные рANCA	G	Ядерные белки нейтрофилов (гистоновый белок <i>H1</i> , негистоновые белки хроматина <i>HMG-1</i> и <i>HMG-2</i>)	НРИФ	ЯК, АИГ I, ПСХ
		Белки с локализацией в гранулах (катепсин G, эластаза, лизоцим, β-глюкуронидаза, лактоферрин, <i>BPI</i>), цитоплазме (α-энолаза, каталаза) нейтрофилов	НРИФ, ИФА, иммуноблот	
PAB	G	Экзокринная часть поджелудочной железы (панкреатические ацинарные клетки)	НРИФ	БК
aGP2	G, A	Гликопротеин 2	ИФА	БК
GAB	G, A	Муцин	НРИФ, ИФА	ЯК
aGM-CSF	G	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	ИФА	БК
<i>Антимикробные антитела</i>				
Антигликановые антитела				
ASCA	G, A	Олигоманнозные эпитопы клеточной стенки дрожжей <i>S. cerevisiae</i>	НРИФ, ИФА, иммуноблот	БК
ACCA	A	Хитобизид клеточной стенки дрожжей и бактерий	ИФА, МИА	БК
ALCA	G	Ламинарибизид клеточной стенки дрожжей, грибов, пшеницы и водорослей	ИФА, МИА	БК
AMCA	G	Маннобизид клеточной стенки дрожжей, грибов и бактерий	ИФА, МИА	БК
aL	A	Ламинарин	ИФА	БК
aC	A	Хитин	ИФА	БК
aOmpC	G, A	Порообразующий белок <i>OmpC</i> наружной мембраны <i>E. coli</i>	ИФА	БК
aCBir1	G	Флагеллин CBir1, жгутиковый компонент бактерий	ИФА	БК
aI2	A	Компонент I2 <i>P. fluorescens</i>	ИФА	БК
aMAP	G, A	<i>M. avium</i> подвид <i>paratuberculosis</i>	ИФА	БК
Антитела к <i>C. elegans</i>	G	Антигены нематоды <i>C. elegans</i>	ИФА	БК, ЯК
<i>Антитела к пептидам</i>				
Антитела к смеси пептидов	G	Пептиды CDP-1, 3, 4, 5	ИФА	БК
Антитела к TCP	G	Пептид TCP-353	ИФА	БК

Примечание. МИА – мультиплексный иммунный анализ, аMAP – антитела к MAP.

у пациентов с БК данные антитела встречаются значительно реже (в 5–25% случаев) [9, 10]. Антитела к PR3 (PR3-ANCA) встречаются у 12–40% больных ЯК (нередко при сочетании ЯК с ПСХ и гранулематозом с полиангитом) и у 0–10% больных БК [20, 21]. Более высокая частота выявления PR3-ANCA у пациентов с ЯК рассматривается как дополнительный признак, позволяющий дифференцировать данную патологию с БК.

Панкреатические антитела (PAB) определяются у 20–40% больных БК, при ЯК встречаемость данного маркера редко превышает 5% [9, 19, 22]. Таргетным аутоантигеном для PAB является мембранный GP2 секреторных панкреатических ацинарных клеток. GP2 экспрессируется также М-клетками пейеровых бляшек и служит рецептором комменсальных и патогенных микроорганизмов, принимая непосредственное участие в развитии БК [12]. Частота

Таблица 2. Частота обнаружения антител при ВЗК, других заболеваниях ЖКТ и у здоровых лиц (адаптировано [9–17])

Антитела	Частота обнаружения, %			
	БК	ЯК	другие заболевания ЖКТ	здоровые лица
pANCA	2–38	24–85	8	0–8
PAB	26–39	0–23	0–12	0–8
aGP2	21–45	2–19	4	1–8
GAB	1–33	15–47	0–9,3	0
ASCA	29–71	0–29	0–23	0–16
ACCA	8–52	0–45	3–35	2–33
ALCA	8–76	0–22	1–21	0–23
AMCA	12–67	0–36	3–27	0–33
aL	11–26	3–15	4–11	1–10
aC	10–25	2–15	7–23	2–12
aOmpC	17–55	2–31	5–31	3–20
aCBir1	50–56	6–36	14	8
aI2	26–59	2–42	15–19	5–15
aMAP (p35+p36)	74	0	н.д.	0
Антитела к смеси пептидов (CDP-1, 3, 4, 5)	57	0	4	6
Антитела к TCP	62	7	0–11	3

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: н.д. – нет данных.

обнаружения антител к GP2 (aGP2) в сыворотках больных БК варьирует от 21 до 45%, ЯК – от 2 до 19% [16, 23].

Антитела к бокаловидным клеткам эпителия слизистой оболочки кишечника – GAB (goblet cells) взаимодействуют с муцином, который продуцируется данными клетками и играет важную роль в механизмах неспецифической защиты кишечного эпителия от микробных агентов [12]. GAB служат патогномоничным признаком ЯК [20]. Частота обнаружения GAB в сыворотках больных ЯК (15–47%) выше, чем у пациентов с БК (1–33%), и зависит от метода иммунного анализа (НРИФ, иммуноферментный анализ – ИФА) [12, 20].

GM-CSF, продуцируемый иммунными клетками lamina propria слизистой оболочки кишечника, регулирует созревание и противомикробную активность миелоидных клеток, а также является ключевым цитокином, участвующим в процессах репарации тканевого повреждения. При БК отмечена более высокая концентрация антител к GM-CSF (aGM-CSF) в крови, чем у больных ЯК и здоровых лиц [16, 23].

Антитела к микробным антигенам

Антимикробные антитела ассоциируются с БК и включают антитела к гликанам, белку OmpC (aOmpC), бактериальному флагеллину CBir1 (aCBir1), компоненту I2 (aI2),

антигенам *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) и *Caenorhabditis elegans*.

Мишенями для антигликановых антител служат олигосахариды клеточной стенки патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов и дрожжей). Антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) распознают гликопротеин фосфопептидоманнан (молекулярная масса 200 кДа) в составе клеточной стенки данных микроорганизмов, а также олигоманнозные антигены человеческого организма, перекрестно реагирующие с *S. cerevisiae* [10, 12]. Главным таргетным эпитопом для ASCA является олигосахарид маннотетраоза. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают сывороточные антитела к штамму Su1 *S. cerevisiae*. Встречаемость иммуноглобулина (Ig) G и IgA ASCA составляет 29–71% при БК, 0–29% – при ЯК, 0–23% – при других заболеваниях ЖКТ и 0–16% – в популяции здоровых лиц [15]. Выявление IgG и IgA ASCA в сыворотках крови чаще всего проводится методами НРИФ и ИФА. Стандартный ИФА IgG и IgA ASCA, основанный на применении в качестве антигенного субстрата разрушенных нагреванием фрагментов *S. cerevisiae*, имеет сходную клиническую информативность с недавно разработанным ИФА IgG- и IgA-антител к ковалентно-иммобилизованному маннану (gASCA) [12, 15, 16]. Использование биологических микрочипов GlycoChip с иммобилизованными гликанами позволило идентифицировать в сыворотках больных ВЗК новые разновидности антигликановых антител, включая IgG ALCA, IgA ACCA и IgG AMCA [11]. Среди пациентов с БК частота обнаружения IgG ALCA (8–76%), IgA ACCA (8–52%) и IgG AMCA (12–67%) выше встречаемости данных антител при ЯК (0–22, 0–45, 0–36%) и у здоровых лиц (0–23, 2–33 и 0–33%) [16]. IgA-антитела к ламинарину (aL) и IgA-антитела к хитину (aC) – недавно выявленные представители семейства антигликановых антител [15, 16]. aL и aC реже присутствуют в сыворотках больных БК (10–26%) и ЯК (2–15%) по сравнению с ASCA, ALCA, ACCA и AMCA (см. табл. 2) [11, 16, 23]. ALCA, ACCA или AMCA обнаруживаются у 50% ASCA-серонегативных пациентов с БК [15]. Около 70% больных БК имеют положительные результаты определения одного и более антигликановых антител в сыворотке крови [11].

Порообразующий белок OmpC наружной мембраны *Escherichia coli* первоначально идентифицирован в лизатах культуры кишечных бактерий как перекрестно реагирующий с pANCA [10, 12]. У 24–55% пациентов с БК наблюдается повышение уровня IgA aOmpC в сыворотке крови; при ЯК частота обнаружения этих антител составляет 2–24%, других заболеваниях ЖКТ – 5%, в популяции здоровых доноров – 5–20% [12, 15, 23].

Антитела к бактериальному флагеллину CBir1 взаимодействуют с жгутиковым компонентом бактерий, индуцирующих колит у мышей [9, 12]. IgG aCBir1 встречаются у 50–56% больных БК, 10% больных ЯК, 14% больных с другими воспалительными поражениями ЖКТ и 8% здоровых доноров [9, 12, 15]. CBir1 обладает способностью связываться с TLR-5 клеток мукозассоциированной лимфоидной ткани кишечника, активируя NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов. О потенциальном участии флагеллина в патогенезе БК свидетельствует развитие колита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом после введения CD4+Th1-клеток, специфичных к данному антигену [9].

Таблица 3. Диагностическое значение антител при БК и ЯК (адаптировано [10, 12, 15, 16])

Антитела	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	ОППР	ОПОР
БК						
ASCA	33–72	82–100	70–97	30–68	3,3–7,9	0,3–0,7
ACCA	9–21	80–98	68–87	24–52	2,7–3,5	0,9
ALCA	15–26	88–98	72–90	20–54	2,5–3,6	0,9
AMCA	12–28	82–100	81–100	21–53	1,9–11,6	0,9
aL	18–26	89–97	79–92	20–46	5,4	н.д.
aC	10–25	77–98	84–88	17–45	н.д.	н.д.
aOmpC	20–55	81–88	83	25	н.д.	н.д.
aCBir1	50	92–95	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
aI2	42	76	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
PAB	22–46	77–100	69–100	48–75	н.д.	н.д.
aGP2	30	96	88	58	3,4	0,8
ASCA+/pANCA-	30–64	92–99	86–97	44–82	6,3–16,0	н.д.
PAB+/pANCA-	22–42	98–100	87–100	48–74	н.д.	н.д.
PAB+/ASCA+/pANCA-	16–34	97–100	100	66–72	н.д.	н.д.
ЯК						
pANCA	50–71	75–98	74–95	49–84	2,5–8,3	0,4–0,5
pANCA+/ASCA-	42–58	81–100	93–100	43	2,9–22,0	н.д.
GAB	12–46	98	75–93	70–74	н.д.	н.д.
pANCA+ или GAB+/PAB-	82	98	96	89	н.д.	н.д.

aI2 направлены к микробной последовательности I2 *Pseudomonas fluorescens*, гомологичной семейству бактериальных транскрипционных факторов *ptxR* и *tetR*. Компонент I2 является биоактивным Т-клеточным суперантигеном и содержится в мононуклеарных клетках пораженных участков слизистой оболочки толстой кишки у 38–60% пациентов с БК [9, 12, 23]. Частота обнаружения IgA aI2 в сыворотках больных БК (55%) значительно выше, чем при ЯК (10%), других ВЗК (20%) и у здоровых лиц (4%) [9, 10, 17].

МАР является возбудителем кишечной инфекционной болезни *John's* у жвачных животных и приматов, характеризующейся гранулематозным поражением терминального отдела подвздошной и толстой кишки. МАР может передаваться людям через мясо зараженных животных, молочные продукты и воду, индуцируя развитие БК у генетически предрасположенных лиц. Данный внутриклеточный патоген определяется в кишечной ткани, крови и грудном молоке у 50–60% пациентов с БК [9]. Антитела к комплексу МАР-специфичных белков (p35 + p36) идентифицируются в сыворотках 74% больных БК и отсутствуют при ЯК и у здоровых доноров.

При ВЗК специфические пептидные антигены нематоды *C. elegans* выявляются в слизистой оболочке кишечника совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Уровень IgG-антител к антигенам *C. elegans* в сыворотках больных БК и ЯК достоверно выше, чем у доноров [9].

Антитела к пептидам

Антигенные пептиды CDP-1, 3, 4, 5 и TCP-353 идентифицированы с использованием технологии фагового дисплея и последующего скринингирования антителами, присутствующими в сыворотках больных БК [9]. Методом ИФА антитела к синтезированным пептидам (смеси из 4 пептидов CDP-1, 3, 4, 5 и пептиду TCP-353) выявлялись преимущественно при БК (57–62%) и значительно реже при ЯК (0–7%). В исследованиях *in vitro* показано, что пептид TCP-353 индуцирует выработку провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α мононуклеарными клетками пациентов с БК, участвуя тем самым в патогенезе данного заболевания.

Диагностическое значение антител при ВЗК

В настоящее время среди сывороточных антител не существует идеального диагностического маркера ВЗК. Использование комбинаций из нескольких антител позволяет повысить их диагностическое значение при ВЗК. Наибольшей информативностью для дифференциальной диагностики ВЗК (БК+ЯК) с другими заболеваниями ЖКТ, имеющими сходные клинические проявления, обладают ASCA: диагностическая чувствительность (ДЧ) 41–45%; диагностическая специфичность (ДС) 91–98%; предсказательная ценность положительных результатов (ПЦПР)

95–100%; предсказательная ценность отрицательных результатов (ПЦОР) 14–29% [15]. Определение pANCA, aOmpC, ACCA, ALCA, AMCA, aC, aL и других антител в сыворотках больных с ВЗК демонстрирует высокую ДС (75–99%), но меньшую ДЧ (15–40%) по сравнению с ASCA [12, 15]. Из-за низкой ДЧ исследование антител не рекомендуется использовать для скрининга ВЗК. Результаты изучения информативности тестирования отдельных антител и их комбинаций в дифференциальной диагностике БК с ЯК представлены в табл. 3 [10, 12, 15, 16]. При БК наиболее полезными диагностическими маркерами являются ASCA (ДЧ 33–72%, ДС 82–100%, отношение правдоподобия положительных результатов теста – ОППР – и отношение правдоподобия отрицательных результатов теста – ОПОР 3,3–7,9 и 0,3–0,7), а при ЯК – pANCA (ДЧ 50–71%, ДС 75–98%, ОППР 2,5–8,3, ОПОР 0,4–0,5). Профили антител ASCA+/pANCA- и pANCA+/ASCA- имеют более высокие показатели ДС, ПЦПР и ОППР для дифференциальной диагностики БК с ЯК, чем ASCA+ и pANCA+ по отдельности. Отмечали снижение показателей клинической информативности ASCA+ (ДЧ 25–44%, ДС 86–95%) и комбинации ASCA+/pANCA- (ДЧ 30–38%, ДС 91–92%) при проведении дифференциальной диагностики БК толстой кишки и ЯК [15]. Комбинация ASCA и двух других антигликановых антител (ALCA, ACCA или AMCA) повышает чувствительность дифференциальной диагностики БК с ЯК до 85–99%, однако уменьшает ее специфичность с 66 до 27%. При дифференциации БК, в том числе с изолированным поражением толстой кишки, от ЯК наиболее высокой ДС обладает профиль антител, включающий комбинацию ASCA и pANCA с aL и aC, но не с aCBir1 и aOmpC [12, 15, 16]. Наряду с ASCA к специфическим маркерам БК относятся панкреатические аутоантитела PAB и aGP2, причем ДС aGP2 превышает таковую у ASCA и PAB (92–98% vs 82–100 и 72–100% соответственно) [15, 16]. Важным патогномичным признаком ЯК, помимо pANCA, служат GAB. Обладая высокой специфичностью (89–100%), PAB, aGP2 и GAB характеризуются низкой чувствительностью (12–46%), что затрудняет их самостоятельное использование для диагностики БК и ЯК [9, 10, 12, 16, 20, 23, 24]. Комбинированное исследование ASCA, pANCA, PAB, aGP2 и GAB повышает эффективность дифференциальной диагностики ВЗК: выявление в сыворотках крови профиля антител ASCA+PAB+aGP2+/pANCA-GAB- в большинстве случаев позволяет идентифицировать БК, в то время как комбинация pANCA+GAB+/ASCA-PAB- указывает на высокую вероятность развития ЯК [12, 20, 24].

Прогностическое значение антител при ВЗК

Ассоциация с началом, длительностью и активностью заболевания

Более раннее начало БК ассоциируется с наличием ASCA и профиля антигликановых антител ASCA/ALCA/ACCA/AMCA/aL/aC в сыворотке крови [12, 15, 16, 25–27]. У детей от 0 до 7 лет чаще идентифицируют aCBir1 [13, 15, 28]. При установлении диагноза БК в возрасте ≥ 40 лет увеличивается число пациентов, серопозитивных по pANCA [16]. Отмечают положительную корреляцию между длительностью БК и обнаружением/уровнями ASCA, aOmpC, aI2, а также комбинаций ASCA/aOmpC/aI2 и ASCA/ACCA/

ALCA/AMCA/aL/aC в крови [15, 16, 25–27, 29]. В большинстве случаев клинико-лабораторная активность БК не связана с присутствием и сывороточной концентрацией ASCA, ALCA, ACCA, aOmpC и pANCA [15, 16, 29]. Имеются данные о положительной корреляции показателей активности заболевания с уровнями aGP2 и aGM-CSF [16, 30, 31]. При ЯК показано отсутствие достоверной взаимосвязи между титрами pANCA, длительностью и активностью заболевания [12, 15].

Ассоциация с клиническими фенотипами заболевания

Выявление антимикробных антител (ASCA, aCBir1, aOmpC, aI2, ACCA, ALCA, AMCA, aL, aC) и аутоантител (PAB, aGP2, aGM-CSF) в сыворотках больных БК, особенно в высоких титрах, чаще ассоциируется с поражением тонкой кишки, развитием тяжелых кишечных (стриктур, пенетраций) и анальных осложнений, а также необходимостью хирургического лечения по сравнению с серонегативными вариантами заболевания [9, 11–13, 15, 16, 25, 29, 32–34]. Риск ускоренного прогрессирования БК с образованием стриктурирующего и/или пенетрирующего типов заболевания и увеличением частоты оперативных вмешательств значительно возрастает на фоне серопозитивности по трем и более антителам (ASCA, aOmpC и aI2; ASCA, aOmpC, aCBir1 и aI2) [9, 34]. Изолированное обнаружение pANCA при отсутствии ASCA и других антимикробных антител у пациентов с БК отличается локализацией поражения в толстой кишке и течением заболевания, подобным ЯК, без стриктур и пенетраций [12, 15, 25, 34]. При ЯК высокие сывороточные уровни pANCA служат предиктором агрессивного рецидивирующего течения заболевания, необходимости раннего хирургического лечения и возникновения резервуарита после формирования тонкокишечных резервуаров [9].

Прогнозирование эффективности терапии

Поиск потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих осуществлять прогнозирование эффективности современной терапии ВЗК, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов, создает предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения пациентов. При БК серопозитивность по pANCA (pANCA+) и/или серонегативность по ASCA (ASCA-) до начала лечения могут ассоциироваться с неудовлетворительным клиническим ответом на ингибитор фактора некроза опухоли α инфликсимаб [9, 12, 35]. Также отмечали снижение эффективности инфликсимаба у pANCA+/ASCA-больных ЯК [9, 12, 15, 36]. В целом, однако, результаты изучения взаимосвязи сывороточных уровней антител у больных с ВЗК с ответом на проводимую терапию немногочисленны, имеют противоречивый характер и нуждаются в дальнейших исследованиях.

Предиктивное значение антител при ВЗК

По данным ретроспективного исследования, ASCA выявлены в сыворотках у 10 (31,3%) из 32 израильских солдат с БК в среднем за 38 мес до клинической манифестации заболевания [37]. Наиболее часто ASCA и pANCA идентифицируются среди здоровых родственников 1-й линии пациентов с БК и ЯК (в 20–25% и 15–30% случаев соответственно), что может свидетельствовать об участии генетических факторов в экспрессии этих антител [15].

Заключение

Развитие патологического процесса при ВЗК сопровождается образованием широкого спектра антител к собственным и микробным антигенам. Исследование антител с целью диагностики ВЗК имеет лимитированное значение из-за низкой чувствительности данных маркеров. Для дифференциальной диагностики БК и ЯК наиболее информативными серологическими маркерами служат ASCA и pANCA. Наличие и титры большинства антител, как правило, не связаны с активностью заболевания, однако отражают различные клинические фенотипы БК и ЯК. Высокие уровни антител (ASCA, aCBir1, aOmpC, aI2, pANCA

PAB, aGP2, aGM-CSF) ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования ВЗК, развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения. Роль антител в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии нуждается в уточнении. ASCA могут являться предикторами БК на доклинической стадии заболевания у генетически чувствительных лиц. Комплексный анализ профилей антител повышает чувствительность и специфичность серологической диагностики ВЗК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8-38 [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8-38 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1:6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;1:6-30 (In Russ.)].
3. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17. doi: 10.1038/nature10209
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582
5. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
6. Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J Biochem*. 2016;159(2):141-9. doi: 10.1093/jb/mvv119
7. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):2-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000955
8. Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(3):155-167
9. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1304-10. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1304
10. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52(2):171-81. doi: 10.1373/clinchem.2005.058560
11. Dotan I. New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis. *Dig Dis*. 2010;28(3):418-23. doi: 10.1159/000320396
12. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28-42. doi: 10.11613/bm.2013.006
13. Kovács M, Müller KE, Papp M, et al. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4873-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4873
14. Arai R. Serologic markers: impact on early diagnosis and disease stratification in inflammatory bowel disease. *Postgrad Med*. 2010;122(4):177-85. doi: 10.3810/pgm.2010.07.2184
15. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1340-55. doi: 10.1002/ibd.21903
16. Bonneau J, Dumestre-Perard C, Rinaudo-Gaujous M, et al. Systematic review: new serological markers (anti-glycan, anti-GP2, anti-GM-CSF Ab) in the prediction of IBD patient outcomes. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):231-45. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.004
17. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1561-6. doi: 10.1002/ibd.20226
18. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936
19. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, et al. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated antineutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2007;13(16):2312-8. doi: 10.3748/wjg.v13.i16.2312
20. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):463-6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028
21. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416
22. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):771-7. doi: 10.1097/00054725-200411000-00012
23. Zhou G, Song Y, Yang W, et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):90-7. doi: 10.1159/000442934
24. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):467-71. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.029
25. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007;56(10):1394-403. doi: 10.1136/gut.2006.108043
26. Papp M, Altortjay I, Dotan N, et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:665-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01652.x
27. Seow CH, Stempak JM, Xu W, et al. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1426-34. doi: 10.1038/ajg.2009.79
28. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:714-9. doi: 10.1002/ibd.20831

29. Rieder F, Schleder S, Wolf A, et al. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1367-75. doi: 10.1002/ibd.21179
30. Somma V, Ababneh H, Ababneh A, et al. The novel Crohn's disease marker anti-GP2 antibody is associated with ileocolonic location of disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1-7. doi: 10.1155/2013/683824
31. Däbritz J, Bonkowski E, Chalk C, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and disease relapse in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1901-10. doi: 10.1038/ajg.2013.360
32. Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, et al. The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(101):787-93
33. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):2020-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.046
34. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):414-24. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.015
35. Esters N, Vermeire S, Joossens S, et al. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1458-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05689.x
36. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:123-8. doi: 10.1002/ibd.20054
37. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54:1232-6. doi: 10.1136/gut.2004.060228

Поступила: 18.08.2020



OMNIDOCTOR.RU

Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии

С.Д. Подымова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В обзорной статье представлены новые подходы к оценке ключевых факторов патогенеза, клинических особенностей и лечения печеночной энцефалопатии (ПЭ), связанной с циррозом печени. Рассматриваются различные клинические варианты течения ПЭ у больных циррозом печени, которые важны для выбора лечения и профилактики повторных рецидивов ПЭ. Анализируется аммиачная гипотеза патогенеза и связанная с ней гипераммонемия, положенная в основу большинства современных методов лечения. Приведенные данные об активации адаптивного пути удаления аммиака в виде глутамина находят применение в дальнейшем изучении препаратов, усиливающих клиренс аммиака. Подчеркивается возможность снижения ГАМКергического тонуса за счет воздействия антагониста на нейростероидный участок в комплексе рецепторов γ -аминомасляной кислоты.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, патогенез, клинические особенности, минимальная печеночная энцефалопатия, новые подходы к лечению печеночной энцефалопатии

Для цитирования: Подымова С.Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 236–242. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200613

New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy

S.D. Podymova

Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow, Russia

This review article presents new approaches to the assessment of key pathogenesis factors, clinical features, and treatment of hepatic encephalopathy (HE) associated with liver cirrhosis. Various clinical variants of the course of HE in patients with cirrhosis of the liver are reconsidered, which are important for the choice of treatment and prevention of repeated relapses of HE. Analyzed the ammonia hypothesis of pathogenesis and associated hyperammonemia, which is the basis of most modern treatment methods. These data on the activation of the adaptive pathway for removing ammonia in the form of glutamine are used in the further study of drugs that enhance the clearance of ammonia. The possibility of reducing GABA-ergic tone due to the effect of the antagonist on the neurosteroid site in the GABA receptor complex is emphasized.

Keywords: hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical features, minimal hepatic encephalopathy, new approaches to the treatment of hepatic encephalopathy

For citation: Podymova S.D. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 236–242. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200613

АКРЦ – аминокислоты с разветвленной боковой цепью
ГАМК – γ -аминомасляная кислота
МПЭ – минимальная печеночная энцефалопатия
ОПН – острая печеночная недостаточность
ПСШ – портосистемное шунтирование
ПЭ – печеночная энцефалопатия

СПЭ – скрытая печеночная энцефалопатия
ЯПЭ – явная печеночная энцефалопатия
AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)
– Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению печени

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования (ПСШ). С клинических позиций ПЭ – состояние, отражающее спектр психоневрологических нарушений у больных с тяжелым нарушением функции печени после исключения других известных заболеваний мозга [1–3]. Важными предпосылками для развития синдрома ПЭ служат печеночная недостаточность и отвод крови из печени в системный кровоток через коллатеральные сосуды.

Распространенность

Явная ПЭ (ЯПЭ) у больных циррозом печени, наряду с развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или асцитом, является показателем декомпенсации заболевания. ЯПЭ может выявляться также у пациентов без цирроза печени с обширным ПСШ. ЯПЭ с клинически выраженной симптоматикой встречается примерно у 30–45% больных циррозом печени на том или ином этапе лечения [4]. Скрытая ПЭ (СПЭ) развивается у 20–80% больных циррозом печени [5, 6]. Риск первого приступа ЯПЭ составляет 5–25% в течение 5 лет после постановки диагноза

цирроза печени и зависит от наличия провоцирующих факторов, других осложнений цирроза, а также сопутствующих сахарного диабета и гепатита С [7–9].

Развитие ПЭ отрицательно влияет на выживаемость больных. Возникновение энцефалопатии, достаточно тяжелой, чтобы привести к госпитализации, связано с вероятностью выживания 42% через 1 год наблюдения и 23% – через 3 года [9].

Патогенез ПЭ определяется многими факторами. Специфический токсин не установлен. В качестве повреждающих факторов рассматриваются аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, субстанции, подобные γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) и бензодиазепинам. Существует несколько ключевых механизмов, которые формируют конечные клинические проявления [3, 15].

Основная невропатологическая особенность головного мозга при ПЭ, связанной с циррозом, – это характерные изменения астроцитов, известные как астроцитоз Альцгеймера 2-го типа, при котором астроглиальные клетки проявляют ряд особенностей: ядерную бледность, отечность и маргинальную структуру хроматина [10]. При острой печеночной недостаточности (ОПН) астроциты также могут быть отечными. Другие изменения, свойственные астроцитозу 2-го типа болезни Альцгеймера, не обнаруживаются при ОПН. Но, в отличие от цирроза, отек астроцитов при ОПН бывает настолько выраженным, что может вызвать отек мозга. Это приводит к повышению внутричерепного давления и, возможно, грыже головного мозга.

Микроглиальные – 2-й тип глиальных клеток – обычно участвуют в ПЭ при циррозе, активация микроглии тесно связана с развитием провоспалительного механизма [11].

Поражение нейронов наблюдается реже, но может также встречаться при ПЭ [12]. Приобретенная невиллозозовская гепатocereбральная дегенерация возникает при циррозе, часто после нескольких эпизодов комы. Губчатая дегенерация происходит в глубоких слоях коры, базальных ганглиях и мозжечке.

Наиболее распространены три гипотезы развития ПЭ: токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена ГАМК [1, 5].

Токсическая (аммиачная) гипотеза положена в основу большинства современных методов лечения ПЭ, ввиду чего остановимся на ней более подробно [3, 10]. Роль основного токсина играет аммиак. Аммиак, образующийся в толстой кишке из продуктов белкового распада под действием аммониегенной микрофлоры, поступает по воротной вене в печень. В перипортальных гепатоцитах обезвреживаются наиболее значительные количества аммиака с включением в орнитинный цикл и образованием мочевины. Не включившийся в цикл мочевины аммиак захватывается небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов. Из различных аминокислот (глутамат, кетоглутарат и др.) и аммиака под влиянием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Оба этих пути служат для предотвращения попадания токсичного аммиака в системный кровоток. Важно, что у больных циррозом печени

обычно развивается ПСШ, которое в сочетании со снижением метаболической способности гепатоцитов способствует развитию гипераммонемии [10]. Нарушение выведения аммиака из печени при циррозе приводит в движение адаптивный путь, включающий активацию гена, кодирующего фермент глутаминсинтетазу в скелетных мышцах, мозге, почках. Таким образом, обеспечивается альтернативный механизм для удаления аммиака в виде глутамина. Активность глутаминсинтетазы в мышцах фактически увеличивается у больных циррозом и ПСШ. Поэтому скелетная мускулатура является важным местом для метаболизма аммиака при циррозе. Однако атрофия мышц, развивающаяся у пациентов с распространенным циррозом, не позволяет использовать этот механизм для снижения гипераммонемии.

Почки экспрессируют глутаминазу и в некоторой степени играют роль в выработке аммиака. Вместе с тем в почках также повышается активность глутаминсинтетазы, и им принадлежит ключевая роль в метаболизме и экскреции аммиака [13].

Уровни аммиака в артериальной крови и мозге у больных циррозом увеличиваются в несколько раз, и динамические исследования, выполненные с помощью $^{13}\text{NH}_3$ – позитронно-эмиссионной томографии показали значительное увеличение скорости церебрального метаболизма аммиака у этих пациентов. Астроциты мозга также содержат глутаминсинтетазу. Однако мозг не способен адекватно повышать активность глутаминсинтетазы в условиях гипераммонемии [14], таким образом, мозг остается уязвимым к воздействию гипераммонемии.

Наряду с хорошо известными и другие факторы играют роль в развитии ПЭ, такие как накопление марганца, провоспалительные цитокины, источником которых выступают инфекционные осложнения и сепсис [3, 15]. Системный воспалительный ответ является результатом высвобождения в циркуляцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин- 1β и 6. Воспаление (системное, нейровоспаление, эндотоксемия) в сочетании с аммиаком ускоряет развитие ПЭ у больных циррозом печени, что может указывать на то, что различные виды противовоспалительной терапии являются потенциальным подходом к лечению ПЭ [16]. Источником свободных радикалов может быть дисфункция митохондрий, вызванная аммиаком, которая приводит к изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера [17].

Ингибирующая нейротрансмиссия

ГАМК является нейроингибирующим веществом, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте. При этом 24–45% всех нервных окончаний головного мозга могут быть ГАМКергическими. Более 20 лет ПЭ рассматривалась как результат повышения ГАМКергического тонуса мозга. Однако имеющиеся экспериментальные исследования меняют представления об активности ГАМК-рецепторного комплекса при циррозе. В экспериментальных работах показано, что в мозге не наблюдается изменений в уровне ГАМК или бензодиазепа. Аналогичным образом нет изменений в чувствительности рецепторов ГАМК-рецепторного комплекса [18].

Подтверждением роли бензодиазепинов в развитии ПЭ считается эффект специфического блокатора бензодиазепи-

Сведения об авторе / Контактная информация:

Подымова Светлана Дмитриевна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд. гепатологии. E-mail: spodymova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2313-9748

новых рецепторов – флумазенила в купировании ПЭ [15]. Нейронный ГАМК-рецепторный комплекс содержит сайт связывания нейростероидов. Существует мнение, что именно нейростероиды играют ведущую роль в развитии ПЭ [19].

В экспериментальных моделях нейротоксины, такие как аммиак и марганец, увеличивают продукцию бензодиазепиновых рецепторов периферического типа (БРПТ) в астроцитах [20]. БРПТ, в свою очередь, ведут к усилению синтеза нейростероидов. Нейростероиды затем высвобождаются из астроцитов, связываются со своим рецептором в нейронном ГАМК-рецепторном комплексе и могут усиливать ингибирующую нейротрансмиссию.

Классификация

ПЭ по-прежнему остается одним из самых тяжелых осложнений цирроза печени, определяющим плохой прогноз и отрицательно влияющим на качество жизни и выживаемость больных. Потребовалась срочная разработка эффективной терапии для больных ПЭ. Трудности на этом пути связаны не только со сложным патогенезом, но и с отсутствием единых стандартов классификации, лечения пациентов с ПЭ.

В связи с актуальностью проблемы Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) создали совместные клинические рекомендации по ПЭ при хронических заболеваниях печени [2].

В соответствии с тяжестью клинических и функциональных проявлений патологический процесс у больных ПЭ разделен на стадии. Для клинической практики большое значение имеет недавно введенное разделение ПЭ на скрытый и явный подтипы [2]. СПЭ – это подтип ПЭ типа С, который выявляется у 80% пациентов с циррозом и диагностируется с помощью хорошо известных психометрических тестов. Термин СПЭ обозначает самую мягкую форму ПЭ, она включает минимальную (латентную) ПЭ – МПЭ, к которой добавлена I стадия ПЭ. Пациенты со II–IV стадией относятся к ЯПЭ.

По течению заболевания ПЭ подразделяется на эпизодическую, рецидивирующую, персистирующую.

Клинические особенности

В развитии эпизодической формы ПЭ особенно важную роль играют провоцирующие факторы: инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, передозировка диуретиков, электролитные нарушения, запоры, а также присоединение острого алкогольного гепатита, лекарственные препараты.

При повторяющихся провоцирующих факторах эпизодическая ПЭ приобретает рецидивирующее течение, которое характеризуется эпизодами неадекватного поведения, преходящими нервно-психическими нарушениями с дизартрией, тремором, изменением почерка, спутанным сознанием на протяжении нескольких дней, повторяющимися в интервале от 4 до 6 мес [17].

Персистирующая (хроническая) ПЭ развивается у больных с выраженным ПСШ. Шунты могут быть созданы при хирургическом вмешательстве [1–3]. Эта форма ПЭ проявляется комплексом персистирующих (постоянных)

поведенческих изменений, перемежающихся с эпизодами ЯПЭ. Наряду с психоневрологическими симптомами, типичными для ПЭ, формируется комплекс нервно-мышечных нарушений по типу гепатocereбральной дегенерации – прежде всего прогрессирующая параплегия. Выраженность энцефалопатии может быть небольшая. Через несколько лет появляется стойкий паркинсонический тремор, у отдельных больных развиваются эпилептические припадки и деменция [17].

Предполагается, что отложение марганца в базальных ганглиях может предрасполагать пациентов к развитию этих симптомов [21]. Тем не менее некоторые пациенты с «паркинсоническим фенотипом ПЭ» могут отвечать на лечение рифаксимом [22].

Другим неврологическим состоянием, которое может наблюдаться после проведения ПСШ, является печеночная миелопатия. Это редкое состояние, которое описано у больных циррозом печени разной степени тяжести, перенесших ПСШ-операцию или создание трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS), и у пациентов без цирроза с портосистемными шунтами. Заболевание проявляется слабостью в нижних конечностях, трудностями при ходьбе, спастическим парпарезом и гиперрефлексией [23]. В этих случаях сопутствующая ПЭ не является неизменной. Симптомы могут быстро прогрессировать у некоторых больных. Неврологические нарушения обычно не проходят при проведении стандартного лечения энцефалопатии. Неврологическое улучшение описано после закрытия TIPS [24] и после трансплантации печени [23].

МПЭ, ранее называвшаяся латентной, представляет наиболее раннюю стадию ПЭ и характеризуется низкоуровневой когнитивной дисфункцией, которая выявляется у 70% пациентов с циррозом печени [25, 26]. У больных могут наблюдаться снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, раздражительность, нарушения поведения, которые замечают лишь их близкие и родственники, частые падения. Начальные нарушения психических функций могут оказаться достаточными, чтобы вызвать разрушение сложившегося стереотипа в выполнении технических операций, требующих высокой концентрации и точности моторных движений. МПЭ проявляется неадекватной реакцией больного в экстремальных условиях, в частности при вождении автомобиля [1, 17].

По современным представлениям в основе когнитивного дефекта у пациентов с МПЭ лежат довольно обширные изменения нейрональной активности [27]. Ранняя диагностика МПЭ позволяет провести своевременное лечение с целью профилактики прогрессирования и развития тяжелых стадий. МПЭ оказывает большое влияние на качество жизни больных и их функционирование в качестве активных членов общества [1, 3].

Для выявления МПЭ рекомендуется использование по крайней мере двух психометрических тестов, относящихся как к группе на оценку быстроты познавательной деятельности, так и к тестам на оценку тонкой моторики с интерпретацией их результатов в комплексе, а также метод регистрации зрительных вызванных потенциалов Р-300 [2, 17].

Лечение МПЭ не имеет разработанных стандартных подходов. Показания для терапии таких пациентов возникают при появлении жалоб, связанных с расстройством когнитивных функций, снижением производительности

труда и качества жизни. Отмечено улучшение состояния больных при лечении лактулозой и рифаксиминем.

Клинические проявления синдрома ПЭ складываются из неспецифических симптомов расстройства психики, нервномышечной симптоматики, важного симптома – астериксиса и электроэнцефалографических изменений. Психический статус оценивается на основании состояния сознания, интеллекта и поведения больных ПЭ. Важную роль играют нарушения сознания – от трудноуловимых до комы. Оценку симптоматики ПЭ проводили на основании так называемой системы классификации Уэст–Хэйвена и дополнений из рекомендаций AASLD и EASL 2014 г. следующим образом [17]:

- 0 стадия – МПЭ – отсутствие клинических признаков изменений психики, личности или поведения;
- I стадия – эйфория или тревога; снижение концентрации внимания; сложность выполнения арифметического сложения или вычитания; бессонница или инверсия сна; депрессия или раздражительность;
- II стадия – летаргия или апатия; невнятная речь, сонливость, вялость, грубый дефицит способности выполнять умственные задачи, очевидные изменения личности, неадекватное поведение и периодическая дезориентация во времени, астериксис;
- III стадия – сонливость, вплоть до ступора, но могут быть возбуждение, спутанность сознания, дезориентация во времени и месте, амнезия, случайные приступы ярости, настоящая, но непонятная речь;
- IV стадия – кома с реакцией на болевые раздражители или без нее.

Предлагаемые ведущие критерии для оценки тяжести описанных стадий ПЭ приведены ниже. Больные с МПЭ не имеют клинических проявлений ПЭ, но демонстрируют изменения при проведении психометрических или нейрофизиологических тестов.

При осмотре больных с I стадией ПЭ определяют некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций, но они являются достаточно субъективными с ограниченной надежностью оценки. Ввиду этого разграничение между минимальной и I стадией ПЭ трудно, а в ряде случаев – невозможно провести на основании клинических данных. Для диагностики необходимо выполнение психометрического или нейрофизиологического тестирования [3, 5].

У пациентов со II стадией ПЭ имеются надежные критерии оценки: дезориентация во времени на основании трех временных параметров и астериксис. Для III стадии ПЭ характерны также дезориентация в пространстве и наличие других симптомов. Ввиду хорошей диагностической надежности дезориентация и астериксис («хлопающий» тремор) выбраны в качестве маркерных симптомов ЯПЭ [17].

Лечение включает:

- устранение провоцирующих факторов;
- диетические мероприятия;
- лекарственную терапию.

Провоцирующие факторы в 80–90% наблюдений служат причинами развития ПЭ, их устранение в большинстве случаев способствует ликвидации ПЭ или остановке ее прогрессирования [3].

Диета

Потребность в калориях у больных циррозом печени с ПЭ такая же, как без энцефалопатии. Суточное потребление

калорий составляет 35–40 ккал/кг «идеальной массы тела». Пациенты с ПЭ должны избегать длительных периодов голодания и часто принимать пищу небольшими порциями. Рекомендуется, чтобы завтрак и поздняя вечерняя закуска также включали в себя некоторые белки [28]. Ввиду того, что у пациентов с циррозом печени наблюдается высокий уровень метаболических процессов, ограничение белка ниже принятого уровня приводит к белково-энергетической недостаточности, потере мышечной массы, истощению энергетических депо и увеличению содержания аммиака. В настоящее время стандарты медицинской помощи не включают ограничения белка. Уменьшение белка редко оправдывается у больных циррозом и персистирующей ПЭ. Однако при острых эпизодах ПЭ тяжелой степени пищевой белок ограничивают до 40 и даже 20 г/сут [3].

Важным является тип потребляемого белка. Предпочтение отдают растительным и молочным белкам перед животными. Это связано с особенностями аминокислотного спектра различных белков и содержанием в них клетчатки, так как клетчатка обладает пребиотическими и слабительными свойствами. Рекомендуется употреблять курицу и рыбу как добавку к растительным белкам [17].

Медикаментозная терапия основана на патогенезе ПЭ и включает 3 группы лекарственных препаратов. Действие 1-й группы препаратов базируется на аммониегенной теории и предназначено для снижения гипераммонемии. 2-я группа препаратов направлена на уменьшение тормозных процессов в центральной нервной системе – антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. К 3-й группе относятся аминокислоты с разветвленной цепью и препараты цинка.

К препаратам, уменьшающим образование аммиака, относятся неабсорбируемые дисахариды и антибиотики. Наиболее известными неабсорбируемыми дисахаридами являются лактулоза и лактитол. Лактулоза (Дюфалак, Порталак) гидролизуетсся кишечными бактериями в молочную кислоту и дает осмотический послабляющий эффект. Она снижает pH кала с 7,0 до 5,0, препятствует всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Кроме того, препарат подавляет активность аммониегенных бактерий кишечной палочки, что приводит к повышению уровня не-аммониегенных лактобацилл, т.е. препарат, возможно, имеет пребиотический эффект.

Лактулоза с 1970-х годов широко применяется для лечения клинически выраженных форм ПЭ (эпизодической) и в отдельных случаях – МПЭ.

В последнее время в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что лактулоза эффективно предотвращает повторные эпизоды ЯПЭ [29].

Начальная доза препарата – 30 мл перорально ежедневно или 2–3 раза в день. В качестве критерия рассматривается учащение стула до 2–3 раз в день. Дозу препарата рекомендуется уменьшить при диарее, спазмах в животе. При острых эпизодах тяжелой ПЭ вводится 300 мл сиропа на 700 мл воды через назогастральную трубку или в клизме каждые 3–4 ч, а по выходе из комы – 2–3 раза в день. Важно помнить, что длительная диарея приводит к дегидратации и электролитному дисбалансу. По данным ряда исследований, лактитол (аналог лактулозы) обладает лучшей переносимостью по сравнению с лактулозой при схожей эффективности [3].

Рифаксимин – неабсорбируемое производное рифампина, наиболее используемый антибиотик для уменьшения образования токсинов, в том числе аммиака, в толстой кишке. Он имеет широкий спектр действия против нескольких аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Потенциальным механизмом действия рассматривается положительное влияние препарата на метаболическую функцию кишечной микробиоты, а не изменение относительной численности бактерий [30].

В практических рекомендациях AASLD и EASL комбинация рифаксимины и лактулозы одобрена как лучшее сочетание для поддержания ремиссии у больных, которые перенесли несколько эпизодов ЯПЭ и принимали лактулозу после первого эпизода ЯПЭ.

Значительный интерес представляют новые данные о долгосрочном лечении ПЭ в течение 6 и более месяцев лактулозой и/или рифаксимином [31]. Поиск литературы проводился в PubMed. Долгосрочные результаты зарегистрированы в 8 статьях при лечении только лактулозой и 12 статьях – при лечении рифаксимином отдельно или в комбинации с лактулозой. Анализ этих исследований показал, что лактулоза эффективна для предотвращения рецидивов ПЭ в долгосрочной перспективе, а добавление рифаксимины к лактулозе делает этот риск еще меньшим, в связи с чем снижается число госпитализаций по поводу ПЭ. Таким образом, современные исследования не только подтверждают рекомендации, но свидетельствуют о выгоде добавления рифаксимины к терапии лактулозой для лучшей профилактики рецидивов ПЭ. Рифаксимин назначается в дозе 1200 мг/сут в течение 1–2 нед. Он быстрее купирует симптомы ПЭ и лучше переносится, чем лактулоза.

Препараты, увеличивающие клиренс аммиака

L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц)

В последние десятилетия проведено активное изучение эффективности препарата Гепэ-Мерц в плацебо-контролируемых исследованиях. Влияние на метаболизм аммиака обусловлено несколькими механизмами: L-орнитин в перипортальных гепатоцитах играет роль стимулятора карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины), следствием чего являются детоксикация аммиака и синтез мочевины.

В перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге L-аспартат стимулирует глутаминсинтетазу, это приводит к связыванию избытка аммиака. Кроме того, L-орнитин и L-аспартат включаются как субстраты в цикл мочевины. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 20–30 г, а при тяжелых стадиях ПЭ – до 40 г/сут, в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут. Возможна комбинация внутривенного и перорального способов применения для усиления эффекта терапии.

В европейских и отечественных исследованиях обнаружили, что L-орнитин-L-аспартат эффективно влияет на течение ПЭ, вызывая снижение ее симптомов, показателей психометрических тестов и уменьшение гипераммонемии [17, 32].

В последнее десятилетие для улучшения качества жизни у больных циррозом печени с ПЭ успешно используют длительное пероральное применение L-орнитин-L-аспартата

в дозе 18 г/сут [33]. Относительным противопоказанием к применению считается наличие патологии почек, протекающей с повышенным уровнем креатинина более 3 мг/дл.

Флумазенил вызывает уменьшение процессов торможения в центральной нервной системе. Препарат, являющийся антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, вызывает временное (менее 4 ч) неустойчивое улучшение состояния у 75% больных ПЭ. Назначение его особенно показано при ПЭ, вызванной приемом барбитуратов или бензодиазепинов. Флумазенил вводят для купирования острых эпизодов ПЭ как компонент интенсивной терапии. Недавно проведено успешное экспериментальное исследование антагониста нейростероидного сайта – препарата GR 3027, который восстанавливал пространственное обучение, нарушения циркадного ритма и координацию движений в модели хронической болезни печени на животных. В настоящее время проводят клинические исследования препарата [34].

Механизм действия аминокислот с разветвленной боковой цепью (АКРЦ), возможно, обусловлен уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, а также улучшением обмена в головном мозге. Эффективность применения АКРЦ оценена на основании анализа 16 рандомизированных клинических исследований с участием 827 больных ПЭ, контрольная группа получала плацебо без вмешательства в диету, лактулозу или неомидин [35]. Показано, что пероральные добавки аминокислот с разветвленной цепью оказывают положительное влияние на симптомы энцефалопатии, однако не влияют на смертность и качество жизни больных.

Эффективность внутривенного использования АКРЦ для купирования эпизодов ЯПЭ не подтверждена имеющимися данными.

Дефицит цинка часто наблюдается при циррозе печени. Цинк необходим для нормального функционирования иммунной системы, он служит кофактором многих ферментов, в том числе ферментов в цикле мочевины. Поскольку низкий уровень цинка в сыворотке крови ускоряет ПЭ, прием цинка рассматривается как потенциальный вариант терапии ПЭ. В ранних клинических исследованиях конца 1990-х годов получили противоречивые результаты по влиянию цинка на ПЭ. В более поздние годы проведен анализ 4 рандомизированных клинических исследований, включавших 233 больных циррозом с ПЭ [36]. Прием пероральных добавок цинка в дозе 600 мг/сут связан со значительным улучшением теста связи чисел, о чем сообщалось в 3 исследованиях (189 больных), однако без уменьшения количества рецидивов ПЭ. С. Shen и соавт. [37] провели анализ 4 рандомизированных клинических исследований с участием 247 пациентов с циррозом и легкой степенью ПЭ. Имеющиеся данные свидетельствовали, что комбинированное лечение добавками цинка и лактулозой в течение 3–6 мес значительно улучшило результаты теста связи чисел по сравнению только с лактулозой. Потребуются новые исследования, чтобы установить роль коррекции содержания цинка для предотвращения обострения цирроза и развития энцефалопатии.

Заключение

Трансплантация печени остается единственным методом лечения у пациентов с циррозом печени, осложненным рецидивирующей ПЭ, которые не отвечают на лекар-

ственную терапию. Безусловно, обнадеживающим является увеличение долгосрочной выживаемости после пересадки печени в последние 15 лет. Трудности с определением сроков пересадки возникают у больных, страдающих алкоголизмом и наркоманией. Для таких больных необходима трансплантация печени, когда у них уже значительно на-

рушены когнитивные навыки, обусловленные тяжелыми стадиями ПЭ. Ввиду этого в настоящее время тяжелые стадии ПЭ не являются первостепенными при направлении на пересадку печени [17].

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210
3. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени. Современные подходы к патогенезу, клинике, лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017;11:4-12 [Podymova SD. Hepatic encephalopathy associated with cirrhosis of the liver. Modern approaches to pathogenesis, clinic, and treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;11:4-12 (In Russ.)].
4. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(Suppl. 1):3-9. doi: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x
5. Wolf DC. Hepatic Encephalopathy. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/186101-print>. Accessed: 06.11.2019
6. Wang A-J, Peng A-P, Li B-M, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients Observational Study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6321-9. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6321
7. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53:744-9. doi: 10.1136/gut.2003.020263
8. Watson H, Jepsen P, Wong F, et al. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis*. 2013;28:301-5. doi: 10.1007/s11011-013-9384-4
9. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(5):890-5. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80144-5
10. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol*. 1987;6:1-12. doi: 10.1007/BF02833598
11. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology*. 2011;53:1372-6. doi: 10.1002/hep.24228
12. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007;22:309-20. doi: 10.1007/s11011-007-9072-3
13. Chatauret N, Butterworth RF. Effects of liver failure on inter-organ trafficking of ammonia: implications for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:S219-23
14. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an ISHEN consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x
15. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):S17-21. doi: 10.1007/s40265-018-1017-0
16. Luo M, Guo JY, Cao WK. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11815-24. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11815
17. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Мед. информационное агентство, 2018 [Podymova SD. Liver Diseases: Manual. The 5th ed, rev. and add. Moscow: Medical Informational Agency, 2018 (In Russ.)].
18. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):331-43. doi: 10.1023/b:mebr.0000043979.58915.41
19. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:94-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.006
20. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int*. 2000;36(4-5):411-6. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00132-1
21. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003;60(4):521-8. doi: 10.1001/archneur.60.4.521
22. Kok B, Foxton MR, Clough C, Shawcross DL. Rifaximin is an efficacious treatment for the Parkinsonian phenotype of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013;58(4):1516-7. doi: 10.1002/hep.26364
23. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl*. 2010;16(7):818-26. doi: 10.1002/lt.22077
24. Conn HO, Rossle M, Levy L, Glocker FX. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(5):619-25. doi: 10.1080/00365520500318932
25. Butterworth RF. Editorial: rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):317-8. doi: 10.1038/ajg.2010.460
26. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:785-90. doi: 10.1586/17474124.2.6.785
27. Дамулин И.В. Минимальная печеночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):89-92. [Damulin IV. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2018;90(2):89-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890289-93
28. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:172-93. doi: 10.1016/j.jhep.2018
29. Sharma BC, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137:885-91. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.056; ID: 19779523
30. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(Suppl. 1):11-26. doi: 10.1111/apt.13435
31. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:434-50. doi: 10.1097/MEG.0000000000001311
32. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351-60. doi: 10.1002/HEP.510250609; ID: 20483124

33. Ong JP, Oehler G, Kruger-Jansen C et al. Oral L-Ornithine-L-Aspartate Improves Health-Related Quality of Life in Cirrhotic Patient with Hepatic Encephalopathy/An Open-Label, Prospective, Multicentre Observational Study. *Clin Drug Investig.* 2011;1(4):213-20. doi: 10.2165/11586700-000000000-00000
34. Johansson M, Agusti A, Llansola M, et al. GR3027 antagonizes GABA A-receptor-potentiating neurosteroids and restores spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309:G400-9. doi: 10.1152/ajpgi.00073; ID: 1352144
35. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9:CD001939. doi: 10.1002/14651858.CD001939.pub3
36. Chavez-Tapia NC, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J.* 2013;12:74 <http://www.nutritionj.com/content/12/1/74>
37. Shen C, et al. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2019;18:34. doi: 10.1186/s12937-019-046

Поступила: 11.10.2020



OMNIDOCTOR.RU

Исторические вехи познания целиакии: к 80-летию открытия В.-К. Дике аглютеновой диеты

А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье описаны основные достижения в познании целиакии – загадочной болезни, известной со времен Гиппократов. Самое главное открытие сделал Виллем-Карел Дике, связав в 1941 г. причину болезни с употреблением хлеба. Дике признан выдающимся деятелем медицины Голландии. Его память и вклад в медицину воплощены в медали Дике – самой престижной награде Голландского общества гастроэнтерологов.

Ключевые слова: целиакия, глютен, болезнь Жи-Гертера-Гейбнера, В.-К. Дике, тропическая спру, идиопатическая стеаторея, капсула Кросби, ферменты тонкой кишки, цитопротектор ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И. Исторические вехи познания целиакии: к 80-летию открытия В.-К. Дике аглютеновой диеты. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 243–248. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200612

Historical milestones in the knowledge of celiac disease: on the 80th anniversary of the discovery of W.-K. Dike of the agluten diet

A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research and Practical, Moscow, Russia

The article describes the main achievements in the knowledge of celiac disease – a mysterious disease known since the time of Hippocrates. The most important discovery was made by Willem-Karel Dicke, in 1941 linking the cause of the disease with the consumption of bread. Dicke is recognized as an outstanding medical worker in Holland. His memory and contribution to medicine is embodied in the Dicke Medal, the most prestigious award of the Dutch Society of Gastroenterology.

Keywords: celiac disease, gluten, Gee–Herter–Heibner disease, W.-K. Dicke, tropical sprue, idiopathic steatorrhea, Crosby capsule, small intestine enzymes, cytoprotector rebamipide

For citation: Parfenov A.I. Historical milestones in the knowledge of celiac disease: on the 80th anniversary of the discovery of W.-K. Dike of the agluten diet. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 243–248. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200612

СО – слизистая оболочка

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

Целиакия занимает центральное место среди болезней нарушенного всасывания. По мере ее изучения стало ясно, что болезнь распространена гораздо шире, чем считалось прежде. Это объясняется улучшением диагностики, особенно бессимптомных и малосимптомных форм, которые проявляются селективными нарушениями всасывания железа, кальция, витаминов, а также развитием аутоиммунных заболеваний, связанных с повреждением энтероцитов глютен. Распознать целиакию могут лишь врачи, хорошо осведомленные о клинических «масках» этой болезни. Мимикрия болезни даже дала повод известному итальянскому педиатру Alessio Fasano сравнить ее с клиническим хамелеоном [1], а английские врачи Ross McManus и Dermot Kelleher назвали ее «замаскированной злодейкой» [2].

Термин «целиакия» происходит от греческого слова «coeliakia»: koiliakos – кишечный, страдающий расстройством кишечника; koilia – брюшная полость [3]. Классическое представление о целиакии включает генетически де-

терминированную патологию тонкой кишки, проявляющуюся хронической диареей, задержкой роста, потерей массы тела, отеками и другими расстройствами, свойственными мальабсорбции, обусловленной атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), и восстановлением морфологической картины после исключения из пищевого рациона глютена.

Исторические вехи познания болезни показаны в таблице.

Первое описание целиакии имеется в трудах выдающегося древнеримского античного медика и философа Аретей Каппадокийского (Aretaios Cappadozien) [4]. Он обратил внимание на хронические поносы, характерный жирный стул, которые наблюдал преимущественно у детей и женщин, и назвал болезнь «Diathesis coeliacus», или «Morbus coeliacus».

В 1880 г. шотландский врач, основоположник современной паразитологии и тропической медицины сэр Patrik Manson описал болезнь, характеризующуюся длительными поносами, истощением и афтозными поражениями слизистой оболочки (СО) полости рта. Особенно часто он наблюдал эту болезнь в Индии и назвал ее «тропическая спру». Английское слово «sprue» соответствует голландскому «sprouw»: афты, пена характеризуют особенности стула и СО кишечника [5].

Сведения об авторе / Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Вехи познания целиакии

Год	Авторы	Вклад
Второе столетие н.э.	Aretaios Cappadozien [4]	Описал болезнь «Diathesis coeliacus», или «Morbus coeliacus»
1880	P. Manson [5]	Описал клинику целиакии под названием «тропическая спру»
1888	S. Gee [6]	Описал типичные симптомы целиакии: хроническую диарею, истощение, отставание в физическом развитии и анемию
1908	C. Herter [7]	Описал нарушения полового созревания у детей, больных целиакией, и назвал ее «интестинальный инфантилизм»
1909	O. Heubner [8]	Подробно описал клиническую картину целиакии у детей
1932	T. Thaysen [9]	Описал целиакию под названием «идиопатическая стеаторея» и объединил ее в единое заболевание детей и взрослых
1941	W.-K. Dicke [10]	Связал причину болезни с употреблением хлебных злаков (пшеница, рожь, ячмень)
1953	J. van de Kamer и соавт. [11]	Связали причину целиакии с глютенем – растворимой в алкоголе фракцией белка, содержащейся в пшенице
1954	J. Paulley и соавт. [12]	Впервые описали характерные изменения СОТК, развивающиеся при целиакии
1956	M. Shiner [13]	Создала зонд для аспирационной биопсии тонкой кишки
1959	P. Green и соавт. [14]	Предложили различать тропическую и нетропическую спру (целиакию)
1960	L. Shan и соавт. [15]	Обнаружили пептид 33-mer в злаках, вызывающих целиакию у генетически предрасположенных лиц
1983	C. O'Farrelly и соавт. [16]	Сообщили о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиадину
1983	T. Chorzelski и соавт. [17]	Предложили для диагностики иммуноферментную методику выявления органоспецифических антител к эндомиозию
1992	M. Marsh [18]	Предложил термин «потенциальная целиакия» и морфологические критерии целиакии
1997	W. Dietrich и соавт. [19]	Предложили использовать антитела к тканевой трансглутаминазе для диагностики целиакии

Первое детальное описание целиакии у детей, ставшее классическим, опубликовал Samuel J. Gee (Семуэль Джи) – врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне.

В 1888 г. S. Gee в своей лекции в детской больнице в Лондоне описал болезнь следующим образом: «Целиакия является хроническим расстройством пищеварения, она может быть у людей всех возрастов, но все же особенно склонна поражать детей от одного до пяти лет... Признаком болезни являются несформированные фекалии, но не водянистые, превышающие по объему количество принятой пищи». Примечательно, что S. Gee выдвинул гипотезу, согласно которой пусковым механизмом болезни могли быть пищевые продукты: «Причины болезни неясны. Дети, страдающие целиакией, не все отстают в развитии. Причиной, возможно, могут быть ошибки в питании, но какие? Почему из семейства, где много детей,

питающихся одинаково, страдает только один ребенок? Регулировать диету – главная часть лечения... Количество мучных блюд должно быть маленьким; продукты, содержащие крахмал, рис, саго, муку, – непригодны». Позднее S. Gee описал анемию, задержку физического развития и другие типичные симптомы заболевания у детей. Он также называл болезнь не только целиакией, но и хилезной диареей, белой диареей [6]. Но, несмотря на большие достижения в описании клинических проявлений болезни, S. Gee все же не смог связать целиакию с приемом в пищу хлеба.

В 1908 г. американский педиатр Christian Archibald Herter обратил внимание на нарушения полового созревания у детей, страдающих целиакией, и назвал ее «интестинальный инфантилизм» [7].



Аретей Каппадокийский (II в. н.э.).



S. Gee (1839–1911).

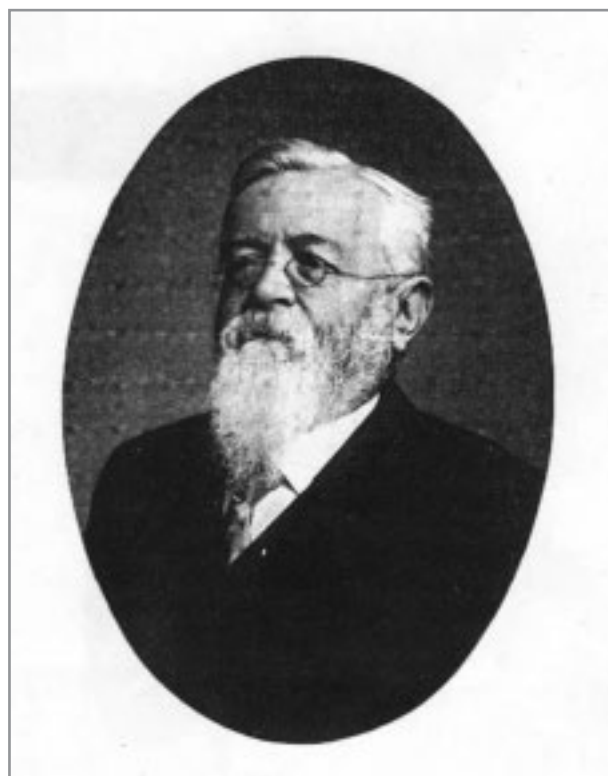
Гейбнера в единое заболевание под названием «идиопати-



C. Herter (1865–1910).

В 1909 г. видный немецкий педиатр Otto John Heubner настолько подробно описал клиническую картину целиакии у детей [8], что ее стали именовать болезнью Жи-Гертера-Гейбнера.

В 1932 г. англичанин T. Thaysen в монографии «Non-tropical sprue. A Study of Idiopathic Steatorrhea» предложил объединить тропическую спру и болезнь Жи-Гертера-



O. Heubner (1843–1926).

ческая стеаторея», подчеркнув тем самым единство клинических проявлений и отсутствие сведений о причине заболевания. Хотя положение о единстве тропической спру и целиакии в дальнейшем не подтвердилось, а стеаторея являлась лишь одним из проявлений мальабсорбции, заслуга T. Thaysen состояла в том, что он подробно описал цели-

акию у взрослых, положив начало объединению ее в единое заболевание [9].

Но самый крупный и неоценимый вклад в учение о целиакии сделал голландский педиатр Willem-Karel Dicke (Вилем-Карел Дике). В своей диссертации, посвященной этому заболеванию, он впервые связал причину целиакии у детей с употреблением хлеба. На это открытие его навели в 1941 г. многочисленные наблюдения за явным уменьшением заболеваемости целиакией в Голландии в годы Второй мировой войны.

Вилем-Карел Дике предположил, что причина кроется в снижении потребления хлеба населением [10]. Это открытие по праву следует считать одним из самых важных открытий XX в. В-К. Дике признан выдающимся деятелем медицины Голландии. К сожалению, он преждевременно скончался в 1962 г. из-за тяжелого цереброваскулярного заболевания. Его память и вклад в медицину воплощены в медали Дике – самой престижной награде Голландского общества гастроэнтерологов. В 1953 г. J. van de Kamer, H. Weyers и K.-W. Dicke связали причину целиакии с глютенном – растворимой в алкоголе фракцией белка, содержащейся в пшенице [11]. Характерные изменения СОТК, развивающиеся при целиакии, впервые точно описали в 1954 г. J. Paulley и соавт. [12]. Для этого они использовали стенку тонкой кишки больного целиакией, полученную во время лапаротомии. Авторы обратили внимание на укорочение ворсинок и выраженную лимфоплазмодитарную инфильтрацию СОТК. В 1956 г. английская врач Margot Shiner сконструировала гибкий зонд для прижизненной аспирационной биопсии тонкой кишки [13]. В 1957 г. это устройство усовершенствовали



W.A.K. Dicke (1905–1962), директор детской больницы, Утрехт.



Ц.Г. Масевич (1923–2001).

американцы W. Crosby и H. Kugler, оно получило распространение как капсула Кросби [20]. В России первым создал подобный зонд профессор Ц.Г. Масевич [21]. Благодаря Цезарю Генриховичу, посвятившему свою научную деятельность клиническим проблемам патологии кишечника, в нашей стране впервые стали проводить гистологические исследования СО желудка и тонкой кишки в терапевтической клинике. Прижизненная биопсия сделала возможной устанавливать диагнозы болезней желудка, тонкой кишки, в частности целиакии, основанные на гистологической картине СО.

В 1960 г. P. Green и соавт. из клиники Мейо установили, что тропическая и нетропическая спру (целиакия), несмотря на сходство клинической картины, являются разными заболеваниями [14]. Этиология тропической спру связана с бактериальной или вирусной инфекцией у лиц с низким жизненным уровнем, тяжесть состояния определяется развитием мегалобластной анемии. В отличие от целиакии при тропической спру отсутствует эффект от аглютиновой диеты. Лечебный эффект наступает от применения фолиевой кислоты и антибиотиков.

Для объяснения механизмов повреждающего влияния глютена на СОТК в 1957 г. A. Frazer предложил ферментативную гипотезу с врожденной недостаточностью пептидаз или карбогидраз, расщепляющих пептиды и гликопротеиды, содержащиеся в глиадине. Эту гипотезу недавно частично подтвердили в 2002 г. L. Shan и соавт. Они обнаружили короткий (33-mer) пептид, входящий в состав глютена, который, по-видимому, повреждает щеточную кайму мембран эпителия тонкой кишки и вызывает воспалительный ответ у пациентов, предрасположенных к целиакии. Аналоги этого пептида обнаружены во всех злаковых, вызывающих целиакию [15].

Благодаря успехам иммунологии технология диагностики целиакии обогатилась выявлением антител к токсичным фракциям глютена и повреждаемым тканям СОТК. В 1983 г. С. O'Farrelly и соавт. сообщили о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиа-



Титульный лист книги Ц.Г. Масевича с изображением зонда для аспирационной биопсии СО желудка и тонкой кишки.

дину [16]. Тогда же Т. Chorzelski и соавт. предложили для диагностики целиакии иммуноферментную методику выявления органоспецифических антител к эндомизию [17]. В 1997 г. W. Dietrich и соавт. стали использовать более доступную тканевую трансглутаминазу в качестве аутоантигена [19]. С тех пор серологические методы применяют

для скрининга целиакии. Оказалось, что на самом деле целиакия встречается приблизительно на порядок чаще, но без симптомов мальабсорбции, а скрытно или с аутоиммунными манифестациями.

Значительный вклад в учение о целиакии внес М. Marsh. Он предложил термин «потенциальная целиакия», при ней единственным морфологическим признаком являлось повышенное количество γ - и δ -субпопуляций Т-лимфоцитов в поверхностном эпителии тонкой кишки. М. Marsh также подробно описал морфологические критерии целиакии, основанные на морфометрии с измерением высоты и формы ворсинок, глубины крипт и особенностей клеточной инфильтрации СОТК [18].

Ни в коей мере не умаляя значения глютена в этиологии и патогенезе целиакии, замечу, что у большинства пациентов, соблюдающих аглютенную диету, сохраняется тенденция к нарушениям, подобным синдрому раздраженного кишечника. По нашим данным, причиной является недостаточное восстановление утраченной активности ферментов тонкой кишки, несмотря на многолетнее следование диете [22]. Перспективным направлением успешной реабилитации может быть применение цитопротектора ребамипида, обладающего свойством повышать активность мембранного пищеварения [23].

Заключение

Целиакия известна человечеству на протяжении всей его истории, но лишь в середине прошлого века удалось связать ее причину с генетически детерминированной непереносимостью глютена, а связь с аутоиммунными заболеваниями выдвинула ее на уровень междисциплинарной патологии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fasano A. Celiac Disease – How to Handle a Clinical Chameleon. *NEJM*. 2003;348:2568-70.
2. McManus R, Kelleher D. Celiac Disease – The Villain Unmasked? *NEJM*. 2003;348:2573-4.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. 3. Под ред. Б.В. Петровского. М.: Советская энциклопедия, 1984 [Encyclopedic Dictionary of Medical Terms. V. 3. Ed. BV Petrovsky. Moscow: Sovetskaya enciklopediya (In Russ.)].
4. Adams F. The extant works of Aretaeus the Cappadocian. London: London Sydenham Society, 1856; p. 350.
5. Manson P. The necessity for special education in tropical medicine. *Lancet*. 1897;150:842-5.
6. Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bart Hosp Rep*. 1880;24:17-20.
7. Herter CA. Infantilism from chronic intestinal infection. New York: Macmillan, 1908.
8. Peiper A, Otto Heubner, die Kinderheilkunde seiner Zeit. DTSCH. Gesundh. Wes. 1965.
9. Thaysen TEH. *Med Br J*. 1936;1. doi: 10.1136/bmj.1.3930.919-b1
10. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1941;85:17154.
11. Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke K-W. Coeliac disease. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 1953;42:223-31.
12. Paulley JW. Postgastrectomy steatorrhea and patchy jejunal atrophy. *Lancet*. 1957; 1: 406-7.
13. Shiner M. Jejunal biopsy tube. *Lancet*. 1956;i:85
14. Green PA, Wollaeger EE, Scudamore HH, Power MH. Nontropical sprue. Functional efficiency of small intestine after prolonged use of gluten-free diet. *J Am Med Assoc*. 1959;19(171):2157-62. doi: 10.1001/jama.1959.03010340001001
15. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-79.
16. O'Farrelly C, Kelly J, Hekkens W. Alpha gliadin antibody levels: A serological test for coeliac disease. *Br Med (Clin Res)*. 1983;286:2007-10.
17. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J. gA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1983;111:395-402.
18. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac disease. Ed. MN Marsh. Oxford: Blackwell Scientific, 1992; p. 136-91.

19. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3:797-801.
20. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am J Dig Dis.* 1957;2:236-41.
21. Масевич Ц.Г. Аспирационная биопсия слизистых оболочек желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки. Л., 1967 [Masevich TsG. Aspiration biopsy of the mucous membranes of the stomach, duodenum and small intestine. Leningrad, 1967 (In Russ.)].
22. Парфенов А.И. Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587224-29
23. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики, С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 10.11.2020



OMNIDOCTOR.RU