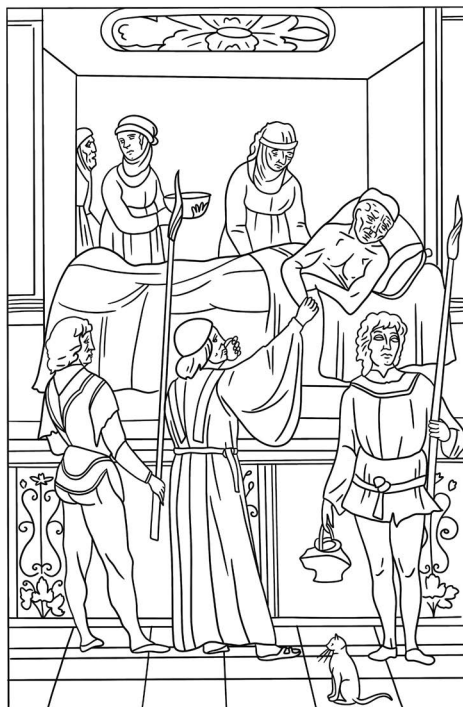


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
8.2021

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
изданиях: Ядро 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 Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора 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)
i.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомить-
ся на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 20.08.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

8.2021

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 лечения

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), С.П. ГЛЯНЦЕВ (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),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“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 the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) 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**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

therarchive@hpmp.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: 20.08.2021

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 000 copies.

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

8.2021

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*

Treatment issues

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTSOV, 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), S.P. GLIANTSEV (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),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

И.Г. Бакулин, М.И. Скалинская, И.В. Маев, Е.В. Сказываева, М.С. Журавлева, Л.Б. Гайковая, Н.В. Бакулина, А.И. Ермаков, Е.С. Алексеев, К.Н. Иванова, М.В. Соловьев

Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, О.В. Левченко, И.В. Рогова, А.В. Заборовский, Д.Н. Андреев, А.Л. Кебина, Д.С. Бордин, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, Н.Г. Андреев, П.О. Асдулин, А.С. Багдасарян, М.К. Девкота, Н.Р. Еварицкая, О.В. Крикунова, С.А. Кучер, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, В.А. Харьковский, И.А. Шарина

Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники

Е.В. Ших, Е.Д. Хайтович, А.В. Перков

Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для купирования головной боли напряжения

И.В. Козлова, А.П. Быкова

Остеосаркопения при хроническом панкреатите

И.Н. Григорьева, О.В. Ефимова

Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы

А.Е. Носов, М.Т. Зенина, О.Ю. Горбушина, А.С. Байдина, Е.М. Власова, В.Б. Алексеев

Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

А.И. Павлов, А.Ф. Иволгин, С.В. Катенко, М.Н. Еремин, О.Б. Левченко, А.И. Молодова, А.Г. Каракозов

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом

И.В. Маев, Д.Н. Андреев от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018

Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование

Т.Ю. Демидова, Е.И. Красильникова, С.В. Воробьев, Т.В. Моругова, Т.В. Адашева

Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Э.П. Яковенко, Т.В. Строчкова, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, И.П. Солуянова, Н.Н. Васильев

Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование

М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова, М.А. Калашникова, Н.Р. Нугаева, Ю.В. Овчинников, О.Ш. Ойноткинова, А.И. Павлов, Р.Г. Плавник, Е.В. Саятина, Т.Б. Топчий, О.Н. Трунова

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии

EDITORIAL ARTICLE

841 Igor G. Bakulin, Maria I. Skalinskaya, Igor V. Maev, Ekaterina V. Skazyvaeva, Mariia S. Zhuravleva, Lyudmila B. Gaikovaya, Natalia V. Bakulina, Alexei I. Ermakov, Ekaterina S. Alekseenko, Kristina N. Ivanova, Mikhail V. Solovlev
Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management

ORIGINAL ARTICLES

853 Oleg O. Ianushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko, Irina V. Rogova, Andrei V. Zaborovskii, Dmitrii N. Andreev, Anastasiia L. Kebina, Dmitrii S. Bordin, Igor G. Bakulin, Natalia V. Bakulina, Nikolai G. Andreev, Pavel O. Asadulin, Armine S. Bagdasarian, Mikhail K. Devkota, Natalia R. Evarnitskaia, Olga V. Krikunova, Sergei A. Kucher, Filip S. Sokolov, Aleksei K. Fomenko, Vadim A. Khar'kovskii, Irina A. Sharina
Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic

862 Evgeniya V. Shikh, Evgeniy D. Khaytovich, Aleksandr V. Perkov
Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for a tension-type headache relief

869 Irina V. Kozlova, Anna P. Bykova
Osteosarcopenia in chronic pancreatitis

876 Irina N. Grigor'eva, Olga V. Efimova
Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer

883 Aleksandr E. Nosov, Mariia T. Zenina, Olga Yu. Gorbushina, Anastasiia S. Baidina, Elena M. Vlasova, Vadim B. Alekseev
Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies

890 Aleksandr I. Pavlov, Aleksandr F. Ivolgin, Sergei V. Katenko, Mikhail N. Eremin, Olga B. Levchenko, Alevtina I. Molodova, Aram G. Karakozov
Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome

897 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol
Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study

904 Tatiana Y. Demidova, Elena I. Krasil'nikova, Sergey V. Vorob'ev, Tatiana V. Morugova, Tatiana V. Adasheva
The use of drug based on technologically processed antibodies to endocannabinoid receptor type 1 in the treatment of obesity in adults: results of a multicenter double blind placebo controlled randomized clinical trial

916 Emilia P. Yakovenko, Tatiana V. Strokova, Andrew V. Iakovenko, Alexander N. Ivanov, Irina P. Soluyanov, Nikolay N. Vasilyev
A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68

923 Maria D. Ardatkaya, Ludmila I. Butorova, Marina A. Kalashnikova, Nelli R. Nugaeva, Yuri V. Ovchinnikov, Olga Sh. Oynotkinova, Aleksandr I. Pavlov, Roman G. Plavnik, Elena V. Sayutina, Tatiana B. Topchii, Svetlana N. Trunova
Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

Е.В. Резник, Д.В. Юдин, Ю.Ю. Гудилова, И.Е. Байкова, С.Е. Карманова, И.Г. Никитин
Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения. Клиническое наблюдение

932 Elena V. Reznik, Denis V. Yudin, Yulia Yu. Gudilova, Irina E. Baykova, Sofya E. Karmanova, Igor G. Nikitin
A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. Case report

И.Е. Хатьков, В.В. Цвиркун, А.И. Парфенов, О.В. Ахмадулина, Л.М. Крумс, В.В. Субботин, С.В. Быкова, Т.Н. Кузьмина, Е.В. Новикова, К.В. Шишин, С.Г. Хомерики, Д.А. Дегтерев, З.П. Лащенко
Хроническая интестинальная псевдообструкция: трудности диагностики и лечения. Клиническое наблюдение

936 Igor E. Khatkov, Viktor V. Tsvirkun, Asfold I. Parfenov, Olga V. Akhmadullina, Larisa M. Krums, Valerii V. Subbotin, Svetlana V. Bykova, Tatiana N. Kuzmina, Elena V. Novikova, Kirill V. Shishin, Sergei G. Khomeriki, Daniil A. Degterev, Zoia P. Lashchenkova
Chronic intestinal pseudoobstruction: difficulties in diagnosis and treatment. Case report

Л.М. Крумс, С.В. Быкова, А.И. Парфенов, Г.А. Дудина, Е.А. Сабельникова, С.Г. Хомерики, К.А. Леско, А.В. Бабанова, С.Р. Дбар
Целиачный криз у пациентов с целиакией. Клиническое наблюдение

943 Larisa M. Krums, Svetlana V. Bykova, Asfold I. Parfenov, Galina A. Dudina, Elena A. Sabelnikova, Sergei G. Khomeriki, Konstantin A. Lesko, Aleksandra V. Babanova, Saria R. Dbar
Celiac crisis in patients with celiac disease. Case report

ОБЗОРЫ

REVIEWS

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Чучалин, Е.Н. Кожеевникова, С.И. Малиявская
Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19

948 Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin, Alexander G. Chuchalin, Elena N. Kozhevnikova, Svetlana I. Malyavskaya
Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19

Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый
Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы

954 Dmitry N. Andreev, Yury A. Kucheryavyy
Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system

И.Г. Бакулин, И.А. Оганезова, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева
Цирроз печени и управление рисками осложнений

963 Igor G. Bakulin, Inna A. Oganezova, Maria I. Skalinskaya, Ekaterina V. Skazyvaeva
Liver cirrosis and complication risk management

А.А. Макарова, И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов, Л.Х. Индейкина, Н.В. Ромашикина
Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника

969 Alina A. Makarova, Irina N. Ruchkina, Asfold I. Parfenov, Lilia Kh. Indeykina, Natalia V. Romashkina
The role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of irritable bowel syndrome

О.В. Князев, А.В. Каграманова, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов
Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита?

975 Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Sergei G. Khomeriki, Asfold I. Parfenov
Is histological remission of ulcerative colitis achievable?

А.С. Казаков, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова, Е.К. Насретдинова
Рациональный подход к лечению пациентов с функциональной диспепсией

982 Alexander S. Kazakov, Sergey K. Zyryanov, Elena A. Ushkalova, Elena K. Nasretdinova
Rational treatment of patients with functional dyspepsia

А.В. Емельянов
Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита

986 Alexander V. Emelyanov
Combine therapy as a modern approach to treatment of allergic rhinitis

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

CONFERENCE PROCEEDINGS

Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом?

991 Breathing freely is possible! How to help patients with bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis?

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Е.Н. Банзельюк, В.И. Бородулин, К.А. Пашков, А.В. Тополянский
Методическая пальпация живота: история развития метода

999 Egor N. Banzelyuk, Vladimir I. Borodulin, Konstantin A. Pashkov, Aleksey V. Topolyanskiy
Methodical abdominal palpation: the history of the development of the method

Юбилей заслуженного врача РФ профессора Асфольда Ивановича Парфенова

1003 Anniversary of the Honored Doctor of Russian Federation Professor Asfold I. Parfenov

Памяти академика В.Г. Савченко (08.01.1952–25.07.2021)

1004 In memory of Academician Valerii G. Savchenko (08.01.1952–25.07.2021)

Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью

И.Г. Бакулин¹, М.И. Скалинская^{✉1}, И.В. Маев², Е.В. Сказываева¹, М.С. Журавлева¹, Л.Б. Гайковая¹, Н.В. Бакулина¹, А.И. Ермаков¹, Е.С. Алексеев¹, К.Н. Иванова¹, М.В. Соловьев³

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Лечение воспалительных заболеваний кишечника – ВЗК (язвенного колита и болезни Крона) направлено на достижение клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, минимизацию хирургических осложнений, обеспечение нормального качества жизни. Однако применение медикаментозной терапии потенциально связано с разными нежелательными явлениями, среди которых особый риск представляют инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, а также миелотоксичность, гепатотоксичность, поражения кожи и некоторые другие. Риск побочных эффектов зависит от вида лекарственной терапии (препараты 5-аминосалициловой кислоты, тиопурины, препараты биологической терапии и т.д.), длительности лечения, наличия внекишечных проявлений и т.д. В статье приводится обзор данных как по эффективности, так и по частоте разных побочных эффектов основных классов препаратов, применяемых при ВЗК, представлены методы исследования, на основе которых можно прогнозировать эффективность и развитие побочных эффектов и выполнение которых может рассматриваться как вариант персонализированной терапии при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, нежелательные явления, 5-аминосалициловая кислота, тиопурины, биологическая терапия

Для цитирования: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., Сказываева Е.В., Журавлева М.С., Гайковая Л.Б., Бакулина Н.В., Ермаков А.И., Алексеев Е.С., Иванова К.Н., Соловьев М.В. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 841–852. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982

EDITORIAL ARTICLE

Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management

Igor G. Bakulin¹, Maria I. Skalinskaya^{✉1}, Igor V. Maev², Ekaterina V. Skazyvaeva¹, Mariia S. Zhuravleva¹, Lyudmila B. Gaikovaya¹, Natalia V. Bakulina¹, Alexei I. Ermakov¹, Ekaterina S. Alekseenko¹, Kristina N. Ivanova¹, Mikhail V. Solovjev³

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

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Treatment of inflammatory bowel diseases – IBD (Crohn's disease, ulcerative colitis) is aimed at achieving clinical, endoscopic and histological remission, minimizing surgical complications, and ensuring a normal quality of life. However, the use of medical treatment is potentially associated with various adverse events, among which infectious complications, malignant neoplasms, as well as myelotoxicity, hepatotoxicity, skin lesions and others. The risk of side effects depends on the type of drug therapy (5-aminosalicylates, thiopurines, biologicals, etc.),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(961)607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-8563-6870

Журавлева Мария Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4838-5707

Гайковая Лариса Борисовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1000-1114

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

[✉]Maria I. Skalinskaya. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Mariia S. Zhuravleva. ORCID: 0000-0003-4838-5707

Larisa B. Gaikovaya. ORCID: 0000-0003-1000-1114

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

the duration of treatment, the presence of extra-intestinal manifestations, etc. The article provides an overview of data on both the effectiveness and frequency of various side effects of the main classes of drugs in IBD, presents methods of investigation which can predict the effectiveness and development of side effects, the implementation of which can be considered as a variant of personalized therapy in IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, safety of inflammatory bowel diseases therapy, efficacy of inflammatory bowel diseases therapy, 5-aminosalicylates, thiopurines, biologic therapy

For citation: Bakulin IG, Skalinskaya MI, Maev IV, Skazyvaeva EV, Zhuravleva MS, Gaikovaia LB, Bakulina NV, Ermakov AI, Alekseenko ES, Ivanova KN, Solovov MV. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 841–852. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982

Актуальность

В современной реальности стратегия терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) нацелена на достижение глубокой ремиссии, подразумевая не только клиническую и эндоскопическую ремиссию, но и в идеале – уменьшение уровня гистологического воспаления. Любое использование медикаментозной терапии потенциально связано с побочными эффектами, в том числе и серьезными. Кроме того, эффективность той или иной группы препаратов далеко не всегда оптимальная, что приводит к необходимости индивидуализации режимов терапии и контроля за достижением целей [1–3].

Так, например, по данным регистра пациентов Северо-Западного центра ВЗК [4], в котором на текущий момент зарегистрированы 1254 пациента с ВЗК (рис. 1), при анализе причин отмены терапии выявлено, что побочные эффекты терапии занимают 7,37% от указанных причин (рис. 2). При анализе причин замены препарата на иной – побочные эффекты уже составляют 1/3 (рис. 3).

Тем не менее пациенты с ВЗК – категория больных, которые нуждаются в длительной, непрерывной, зачастую пожизненной терапии. Кроме того, и в схемах индукционного курса, и при проведении базисной противорецидивной терапии часто необходима комбинация препаратов, в том числе из разных групп. На выбор препаратов, безусловно, оказывают влияние вид ВЗК – язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), активность текущей атаки, тяжесть течения заболевания, наличие осложнений и внекишечных проявлений, сопутствующая коморбидность и ряд других факторов [1, 3]. В связи с этим можно говорить, что подбор терапии пациенту с ВЗК должен проводиться в индивидуальном режиме, в том числе с учетом переносимости проводимой терапии.

Все фармакоагенты, используемые для терапии ВЗК, условно подразделены на 2 группы: индукторы ремиссии и препараты для базисной противорецидивной терапии. К индукторам ремиссии можно отнести препараты 5-аминосалициловой кислоты – 5-АСК (только при легком и среднетяжелом ЯК), топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин, тофацитиниб, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К базисным противорецидивным препаратам относятся 5-АСК, тиопурины, тофацитиниб и ГИБП [1–3].

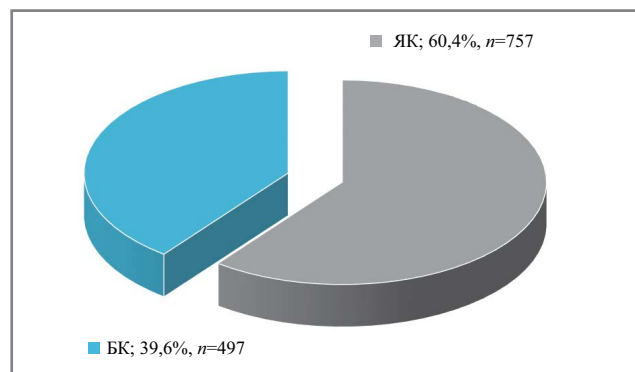


Рис. 1. Нозологическая структура Северо-Западного регистра ВЗК.

Fig. 1. Nosologic structure of the North-West inflammatory bowel disease (IBD) registry.

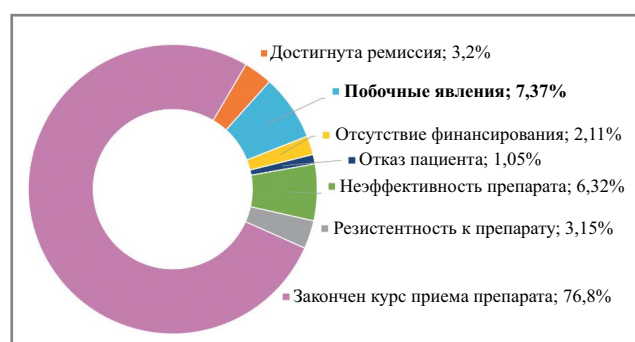


Рис. 2. Структура причин отмены препаратов для терапии ВЗК (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 2. Structure of causes of withdrawal of IBD (data from North-West Centre IBD).

Использование ГКС для лечения пациентов с ВЗК стало своего рода инновацией в терапии с момента публикации Truelove и Witts в Великобритании в 1950-х годах и последующих крупных когортных исследований в США и Европе. Тем не менее в настоящее время, несмотря на высокую эффективность для индукции ремиссии, ГКС не применя-

Ермаков Алексей Игоревич – врач клинической лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3435-5881

Алексеенко Екатерина Сергеевна – врач-ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8250-4197

Иванова Кристина Наполеоновна – врач-ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Соловьев Михаил Викторович – канд. мед. наук, доц., врач-гастроэнтеролог, ст. преподаватель каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-6832-0498

Aleksei I. Ermakov. ORCID: 0000-0003-3435-5881

Ekaterina S. Alekseenko. ORCID: 0000-0001-8250-4197

Kristina N. Ivanova

Mikhail V. Solovov. ORCID: 0000-0001-6832-0498



Рис. 3. Структура причин замены препаратов, используемых для терапии ВЗК (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 3. Pattern of drug change causes for the treatment of IBD in patients with IBD (data from North-West Centre for IBD).

ются для ее удержания, и их использование связано с большим количеством признанных побочных эффектов.

Таким образом, пациентам с ВЗК для купирования острой атаки и удержания ремиссии назначаются препараты разных групп, чаще всего для достижения целей речь идет о комбинации как видов лекарственной терапии, так и форм (рис. 4). С появлением все большего количества методов лечения пациентов с ВЗК возникают вопросы, правильно ли мы используем эти агенты в современной практике, какие есть пути профилактики побочных явлений и пути повышения эффективности терапии.

В 2021 г. опубликован отчет по итогам многоцентрового регистра пациентов с ВЗК, проходящих лечение в Нидерландах (IBDREAM) [5]. У 1179 пациентов, включенных в регистр, отмечено 3080 нежелательных реакций (НР) на проводимую терапию, при этом НР несколько чаще отмечались у женщин (60,4%). Наибольшее количество НР наблюдалось при терапии меркаптопурином (41,9%), а наименьшее – у лиц, получающих месалазин ректально (4,8%). Частота отмены терапии из-за НР варьировала от 7,4% для голимумаба до 55,3% для меркаптопурина.

В реестре IBDREAM было зарегистрировано 23 новых ассоциации между лекарственными препаратами и НР, связанными с использованием азатиоприна, меркаптопурина, инфликсимаба, перорального месалазина и тиогуанина. Наиболее частой новой ассоциацией была гипертермия для азатиоприна (3,1%) и меркаптопурина (4,9%). Кроме того, в IBDREAM отмечены побочные эффекты, которые встречались более часто по сравнению с фармакологическими инструкциями, включившие артралгию во время использования меркаптопурина (2,5%), диарею (1,4%), алопецию (1,2%) и инфекции (1,6%) при применении азатиоприна [5].

Ведение регистров пациентов с ВЗК, работа с этими регистрами могут стать тем инструментом, который поможет найти пути повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с ВЗК.

Препараты 5-АСК: сульфасалазин, месалазин

На примере пациентов Северо-Западного центра ВЗК можно увидеть некий срез структуры медикаментозной терапии у пациентов с ЯК и БК (рис. 5). На первые места по частоте назначений выходят все формы 5-АСК: и пероральные, и ректальные. Это объясняется тем, что именно

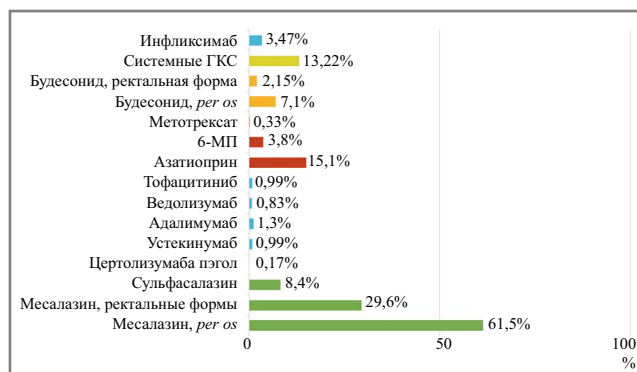


Рис. 4. Структура препаратов, используемых в терапии ВЗК на момент выборки (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 4. Structure of drugs used in treatment of IBD at the time of sampling (data from North-West Centre for IBD).

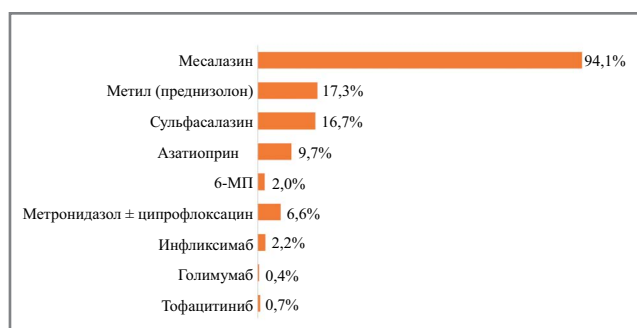


Рис. 5. Текущая лекарственная терапия у пациентов с ЯК (по данным анализа Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021).

Fig. 5. Current medication therapy in patients with ulcerative colitis (based on analysis by the North-West IBD registry as of 10.05.2021).

комбинированная терапия для ЯК регламентирована имеющимися российскими и международными рекомендациями как оптимальная. Препараты 5-АСК могут быть использованы как для индукции, так и для удержания ремиссии у пациентов прежде всего с ЯК. Кроме того, их назначение в минимальной дозе также рекомендовано с целью канцеропревенции.

По мнению экспертов, в эпоху биопрепаратов препараты 5-АСК остаются терапией 1-й линии у пациентов с легким течением ЯК и в ряде случаев – при умеренной активности ЯК. Несмотря на то что при БК препараты месалазина считаются в настоящее время неэффективными, тем не менее при анализе реальной клинической практики выясняется, что более 50% пациентов с БК принимают препараты данной группы (рис. 6). При этом известно, что противовоспалительное действие 5-АСК обусловлено прежде всего подавлением синтеза лейкотриенов за счет блокады циклооксигеназы в слизистой оболочке кишки.

Важно, что аминосалицилаты в целом обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с иммуномодуляторами и ГИБП. Согласно информации о профиле безопасности препаратов 5-АСК, нежелательные явления возможны как при приеме сульфасалазина, так и месалазина, однако спектр НР, ассоциированных с сульфасалазином, более широк, включая развитие фолат-дефицитной анемии и изменение печеночных проб.

Наиболее частые побочные эффекты при приеме сульфасалазина включают тошноту, рвоту, анорексию, диспепсию, обратимое снижение сперматогенеза, головную боль. Как правило, эти симптомы дозозависимы и «реагируют» на снижение суточной дозы сульфасалазина и последующее титрование [6]. Реакции, связанные с идиосинক্রазией, к которым можно отнести лекарственно-индуцированное поражение печени, агранулоцитоз, пневмонит, лихорадку, кожную сыпь, к сожалению, непредсказуемы и требуют немедленного прекращения приема сульфасалазина.

Некоторые исследования прошлых лет демонстрируют более высокую частоту развития панкреатита при приеме месалазина по сравнению с сульфасалазином (отношение шансов – ОШ 7,0, 95% доверительный интервал – ДИ 2,6–18,6; $p < 0,001$), но более частое возникновение гематологических осложнений для сульфасалазина (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,1–2,1; $p < 0,001$), включающих в себя развитие анемии (фолат-дефицитной) и лейкопении (вероятно, за счет идиосинক্রазии) [7].

Описаны ситуации парадоксального ухудшения течения ВЗК при назначении препаратов 5-АСК (и сульфасалазина, и месалазина), что встречается, по данным обзоров, до 3% случаев назначений и выражается в усилении диареи; в этих случаях отмена препарата приводит к купированию диареи.

В 2018 г. опубликованы результаты метаанализа 48 исследований с общим числом пациентов с ВЗК более 8 тыс. N. Nguyen и соавт. сделали статистически обоснованный вывод о худшей переносимости сульфасалазина по сравнению с месалазином (стандартные дозы месалазина – SUCRA 0,73; высокие дозы месалазина – SUCRA 0,93; сульфасалазина – SUCRA 0,01) [8].

По данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021), НР отмечали 13,2% пациентов, получающих терапию пероральными препаратами 5-АСК, и 2,1% – ректальными формами. Медиана времени появления нежелательных явлений составила 15 дней (6–72 дня). Пациенты в основном указывали на симптомы общего недомогания, диспепсии, головной боли, головокружения, часто сочетающиеся между собой и прекратившиеся после отмены препарата.

По данным литературы, редким, но наиболее угрожающим нежелательным явлением при применении препаратов 5-АСК, является развитие интерстициального нефрита. Считается, что классическая форма острого интерстициального нефрита возникает из-за реакции гиперчувствительности, не зависит от дозы и обычно возникает в течение первых 6 мес после назначения препарата. 5-АСК-ассоциированный нефрит может проявляться как отдельное заболевание или же в рамках системного DRESS-синдрома (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами). Более тяжелое повреждение, не являющееся реакцией гиперчувствительности, представляет собой вялотекущий, хронический, прогрессирующий, часто бессимптомный интерстициальный нефрит.

Согласно сведениям базы данных исследований общей практики Великобритании, частота поражений почек, связанных с месалазином, составляет около 0,17 случая на 100 пациентов в год. За 7-летний период было выявлено 393 и 514 побочных реакций на 1 млн назначений месалазина и сульфасалазина соответственно, из них 23% – с вовлечением почек [9–12]. Систематические обзоры по этой теме указывают на то, что «потенциал нефротоксичности» месалазина и сульфасалазина значимо не отличается [11, 13].

По данным международных исследований, большому риску нефротоксичности при приеме 5-АСК подвержены

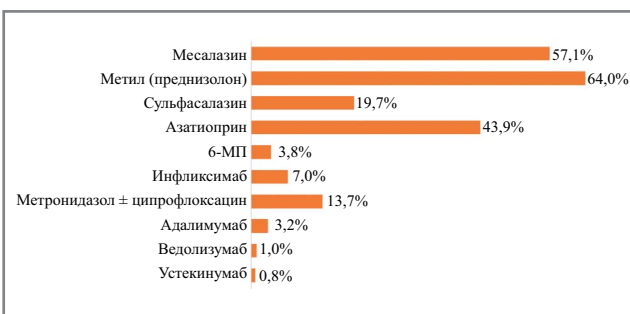


Рис. 6. Текущая лекарственная терапия у пациентов с БК (по данным анализа Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021).

Fig. 6. Current medication therapy in patients with Crohn's disease (based on analysis of the North-West IBD registry as of 10.05.2021).

пациенты мужского пола. Более 50% случаев развивается в течение первого года приема препарата, а среднее время развития интерстициального нефрита, ассоциированного с 5-АСК, составляет от 4 до 48 мес после начала терапии [12, 14]. По результатам исследования G. Непар и соавт., из 151 доказанного случая 5-АСК-ассоциированного тубуло-интерстициального нефрита (ТИН) 68% пациентов были мужчинами, средний возраст составил 39,4 года, а среднее время развития почечного повреждения после начала приема 5-АСК – 3,0 года [14].

G. Непар и соавт. также сообщают о выполнении полногеномного исследования 151 случая 5-АСК-ассоциированного ТИН и сравнении результатов с внушительной по численности контрольной когортой – 1748 случаев БК и 2361 случай ЯК. Показана роль наличия однонуклеотидного полиморфизма *rs3135349* (ОШ 2,04, $p = 1 \times 10^{-7}$) при 5-АСК-ассоциированной ТИН. У носителей аллеля риска отмечалось 3-кратное повышение риска почечного повреждения после начала терапии 5-АСК. Однако высокая распространенность однонуклеотидного полиморфизма *rs3135349* ограничивает его клиническую применимость для определения риска, и в настоящее время генотипирование не рекомендовано в качестве инструмента для выбора лечения или интервалов мониторинга в рутинной практике [14].

ТИН, ассоциированный с 5-АСК, может быть необратимым и может прогрессировать до терминальной почечной недостаточности. Плохой прогноз подчеркивает важность быстрой диагностики и прекращения лечения 5-АСК. Однако сложность заключается не только в недостатке распространенности в отношении 5-АСК-ассоциированной ТИН, но и в отсутствии ранних маркеров этой патологии. Так, известно, что измерение в сыворотке креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации недостаточно чувствительны для выявления ранних изменений, но тем не менее этот метод является в настоящее время рекомендованным для контроля у пациентов, получающих терапию 5-АСК.

В настоящее время экспертами рекомендуется выполнение оценки функции почек до начала приема 5-АСК и периодически во время терапии. Российская группа по изучению ВЗК (2020 г.) и Американское гастроэнтерологическое общество (2010 г.) рекомендуют контролировать функцию почек перед началом приема месалазина и каждые 3–6 мес в течение первого года, а затем по аналогии с рекомендациями Европейской организации по изучению БК и ЯК (ЕССО, 2012, 2016) пациентам с высоким риском контроля функции почек желателен каждые 3–6 мес [4, 15–17].

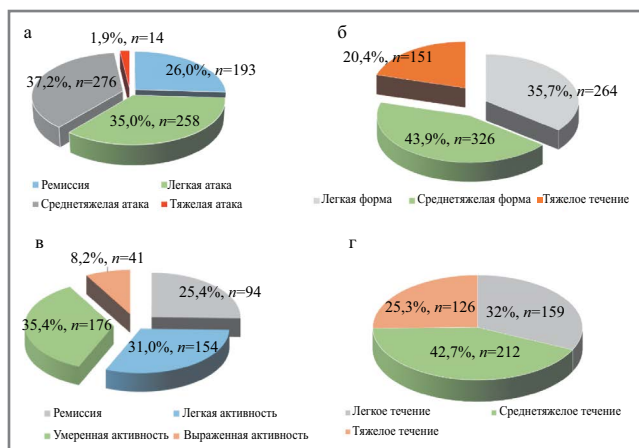


Рис. 7. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021 по форме и активности ВЗК: а – активность ЯК на момент отчета по данным регистра (данные по последнему визиту в центр ВЗК), $n=741$; б – распределение пациентов регистра с ЯК по форме течения заболевания, $n=741$; в – активность БК на момент отчета данных регистра (данные по последнему визиту в центр ВЗК), $n=497$; г – распределение пациентов регистра с БК по форме течения заболевания, $n=497$.

Fig. 7. The structure of patients in the North-West IBD registry at date 05.10.2021 by the form and activity of IBD: a – ulcerative colitis activity at the time of the registry report (data from the last visit to the IBD centre), $n=741$; b – the distribution of ulcerative colitis patients by disease course, $n=741$; c – Crohn's disease activity at the time of the registry report (data from the last visit to the IBD centre), $n=497$; d – the distribution of patients with ulcerative colitis by disease course, $n=497$.

В 2021 г. опубликованы результаты крайне интересной работы S. Nibiya и соавт., выявивших взаимосвязь между непереносимостью препаратов 5-АСК и риском колэктомии у пациентов с ЯК. Связь между толерантностью к 5-АСК и колэктомией была изучена с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом пола, возраста, курения и степени активности и тяжести ЯК. Колэктомия была выполнена в 2,6% случаев (43 из 1684 пациентов) с нормальной переносимостью 5-АСК и в 11,5% случаев (12 из 104 пациентов) с непереносимостью 5-АСК. Риск колэктомии у пациентов с непереносимостью препаратов 5-АСК был в 4,92 раза выше (ОШ 4,92, 95% ДИ 2,58–9,38), что можно расценивать как неблагоприятный предиктор колэктомии у пациентов с ЯК [18].

На основании приведенных данных становится понятным, что даже при удовлетворительной переносимости 5-АСК все пациенты нуждаются в контроле клинического анализа крови, печеночных проб и функции почек для своевременного выявления НР на препараты этой группы. Факт непереносимости 5-АСК может быть использован как инструмент прогнозирования у пациентов с ЯК и требует относить их к категории «высокого риска» для своевременной последовательной эскалации терапии и частоты наблюдения.

Тиопурины: азатиоприн, 6-меркаптопурин

На текущий момент среди пациентов, зарегистрированных в Северо-Западном центре ВЗК с диагнозом ЯК, 9,7% получают терапию азатиоприном, 2% – 6-меркаптопурин

ном (6-МП); при БК 43,9% больных получают терапию азатиоприном, 3,8% – 6-МП.

Таким образом, азатиоприн, по данным Северо-Западного регистра пациентов ВЗК (рис. 7), – основной препарат выбора при БК, что связано с невысокой эффективностью 5-АСК при БК. С другой стороны, небольшая доля пациентов с тяжелым ЯК и возможность удержания в ремиссии пациентов со среднетяжелым течением ЯК объясняют достаточно низкую частоту применения азатиоприна при ЯК.

Обсуждая профиль безопасности тиопуринов, следует указать, что, по данным Северо-Западного регистра ВЗК, в течение трех первых месяцев от начала приема тиопуринов у 10% пациентов отмечалась тошнота, которая исчезала при краткосрочном снижении и последующем титровании дозы, у 18% выявлена лейкопения от легкой до умеренной степени, у 2% – тяжелая лейкопения, приведшая к отмене терапии. В 4% случаев назначения тиопуринов выявлялось повышение трансаминаз (у 0,5% – выше 10 верхних границ нормы), что было расценено как гепатотоксичность и потребовало отмены терапии.

По данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021), доля пациентов с НР при применении азатиоприна составляет 43,9%, 6-МП – 39,3% (табл. 1) [5].

Авторы исследования полагают, что такие НР, как гипертермия, недомогание, артралгия, тошнота и диарея, ранее упоминавшиеся в профиле безопасности препаратов как часть реакции гиперчувствительности [19], могут возникать независимо от дозы и сроков приема препарата. Эти предположения подтверждаются и недавними исследованиями, в которых отдельно сообщалось о гипертермии, недомогании, тошноте и диарее, связанных с использованием меркаптопурина [20–22]. Важно, что такие симптомы, как артралгия, могут рассматриваться как основные симптомы активности ВЗК и не всегда своевременно распознаваться как азатиоприниндуцированные нежелательные явления.

По данным литературы, частота НР при приеме тиопуринов, требующих отмены препарата, достигает 43% [20, 23–29]. Отчасти побочные эффекты можно объяснить метаболизмом тиопуринов. Азатиоприн и 6-МП являются пролекарствами и подвергаются сложному метаболизму. Азатиоприн неферментативно превращается в 6-МП, а 6-МП метаболизируется по трем основным путям: фосфорилируется инозинмонофосфатдегидрогеназой (IMPDH) до 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН), метилируется полиморфным ферментом – тиопуринометилтрансферазой (ТПМТ) до 6-метилмеркаптопурина (6-ММП), катаболизируется до тиуровой кислоты под действием ксантиноксидазы (КО) [20, 30, 31].

На вероятность развития НР может влиять уровень 6-ТГН, который коррелирует как с эффективностью тиопуринов, так и с миелотоксичностью, – высокая концентрация 6-ТГН может приводить к гематологическим НР. Также известно, что высокий уровень 6-ММП коррелирует с гепатотоксичностью. При этом указывается, что до 20% пациентов метаболизируют тиопурины преимущественно с образованием высоких уровней 6-ММП и низких уровней 6-ТГН. Именно у этих пациентов – «гиперметилаторов тиопуриновых веществ» обычно неэффективны стандартные дозы тиопуринов и увеличивается частота нежелательных явлений [20, 30, 31].

Следует также указать, что во многом уровень токсичных метаболитов (6-ТГН и 6-ММП) зависит от активности метаболизирующего фермента – ТПМТ (рис. 8). В случае низкой активности ТПМТ ожидается значительное повышение уровней 6-ТГН, при нормальном или высоком уровне

Таблица 1. Частота выявления НР у пациентов с ВЗК, принимающих азатиоприн и 6-МП, по данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021) [5]**Table 1. Incidence of adverse reactions in IBD patients according the IBDREAM register data (The Netherlands, 2021) [5]**

Препарат	Проявление НР	Частота, %	Медиана сроков возникновения, сутки от начала терапии (от – до)
Азатиоприн (n=1399)	Лихорадка	3,1	22 (11–42)
	Абдоминальная боль	2,9	28 (1–47)
	Диарея	1,4	19 (9–44)
	Недомогание	2,1	26 (8–369)
	Кожный зуд	2,1	112 (45–386)
	Артралгии	2,5	122 (26–366)
	Слабость	1,0	53 (298–228)
	Головная боль	0,9	26 (15–41)
	Повышение амилазы	0,7	25 (16–35)
	Алоpecia	1,2	168 (20–392)
	Анемия	0,4	Нет данных
	Лейкопения	2,9	Нет данных
	Панкреатит	2,4	Нет данных
	Вирусные, грибковые, бактериальные инфекции	1,6	332 (30–1089)
6-МП (n=1104)	Нарушение функции печени	4,2	Нет данных
	Лихорадка	4,9	19 (13–25)
	Абдоминальная боль	4,4	30 (19–58)
	Недомогание	4,2	20 (13–30)
	Слабость	2,6	36 (19–60)
	Головная боль	2,5	21 (11–46)
	Диарея	1,5	23 (18–29)
	Миалгии	1,5	18 (10–73)
	Артралгии	1,9	21 (16–50)
	Снижение аппетита	1,3	49 (14–80)
	Кожный зуд	1,7	26 (18–49)

активности ТПМТ возможно повышение концентрации 6-ММП. Активность ТПМТ определяется генетическим полиморфизмом и наследуется по аутосомному кодоминантному признаку. По данным исследований, активность ТПМТ в популяции европеоидной расы распределена тримодальным образом: низкая/отсутствует (0,3%), средняя (10%) и нормальная/высокая (90%) активность. В настоящее время идентифицированы более 10 мутантных аллелей гена *TPMT*, кодирующих фермент со сниженной активностью, наиболее часто встречаются мутации *TPMT2*, *TPMT3A* и *TPMT3C* [31, 32]. Тестирование на генетическую предрасположенность к низкой активности ТПМТ перед лечением позволяет избежать риска тяжелой миелотоксичности у одного из 300 пациентов с нулевой активностью ТПМТ и рекомендуется в большинстве руководств. Проведение этого исследования также может позволить снизить дозу до 50% у 10% пациентов с гетерозиготной недостаточностью активности ТПМТ и до 10% – у пациентов с нулевой активностью [21].

Наилучшего контроля, безусловно, можно достичь путем измерения и контроля метаболитов 6-МП (6-ТГН и 6-ММП) после начала терапии [33, 34]. Это дает наилучшую возможность обеспечения режима терапии и оптимизации дозы. Кроме того, определение метаболитов

тиопуринов через 1 нед после начала терапии может прогнозировать вероятность развития лейкопении или гепатотоксичности [34]. Однако данные виды тестирования недоступны на территории РФ в рутинной практике.

Относительно недавно выявлена новая причина генетически предопределенной гематологической непереносимости тиопуринов, в частности пациентами с ВЗК, – дефицит *NUDT15* [35]. *NUDT15* кодирует нуклеотиддифосфатазу, которая инактивирует ТГТФ, превращая его в тиогуанин-монофосфат (ТГМФ). Таким образом, *NUDT15* функционирует как негативный регулятор внутриклеточного ТГТФ, а варианты *NUDT15* с потерей функции приводят к накоплению ДНК-ТГ и повышенной цитотоксичности и, как следствие, связаны с индуцированной тиопуринами ранней лейкопенией [35].

В настоящее время ген *NUDT15* рассматривается как фармакоген, так как его полиморфизм значимо связан с развитием лейкопении (отношение рисков – ОР 5,26, 95% ДИ 2,74–10,09; $p < 0,001$), что позволяет прогнозировать развитие лейкопении и агранулоцитоза у лиц с его низкой активностью, а также титровать дозу тиопуринов [36, 37].

С. Suiter и соавт. в 2020 г. опубликовали отчет исследования по выявлению вариантов аллелей *NUDT15*, ассоциированных с цитотоксичностью: *Arg139Cys*, *Arg139His*,

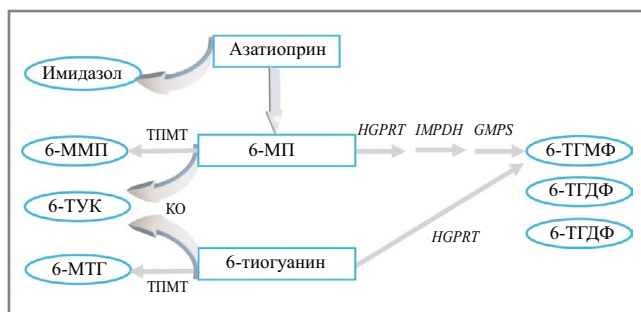


Рис. 8. Схема метаболизма тиопуринов [30].

Примечание. TPMT – тиопуринметилтрансфераза, 6-ТМК – 6-тиоуракальная кислота. Биохимически активные конечные метаболиты 6-тиогуаниннуклеотидов: 6-ТГН, состоящий из 6-тиогуанинмонофосфата (6-ТГМФ), 6-тиогуаниндифосфата (6-ТГДФ) и 6-тиогуантрифосфата (6-ТГТФ); 6-МТГ – 6-метилтиогуанин; HGPRT – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза; GMPS – гуанозинамонофосфатсинтетаза.

Fig. 8. Scheme of thiopurine metabolism [30].

Lys33Glu, Arg34Thr, Val75Gly. Именно эти миссенс-варианты гена в настоящее время классифицированы как «связанные с токсичностью», выражающейся в развитии миелосупрессии во время терапии тиопуринами [36].

Терапия тиопуринами может быть сопряжена со множеством разных проявлений токсичности, часть из них связана с иммуносупрессией, некоторые – с дозозависимостью, а некоторые – с идиосинক্রазией. По сведениям из крупных обзоров и метаанализов исследований, посвященных данной проблеме, наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты, вызываемые тиопуринами, включают в себя тошноту, снижение аппетита, дискомфорт или боль в животе в сочетании с общим недомоганием, реже – гипертермию и боли в суставах. Такие симптомы могут быть причиной раннего прекращения терапии пациентами.

Гиперамилаземия и/или гиперлипаземия, ассоциированные с приемом тиопуринов, развиваются, как правило, в первые 8 нед от начала терапии [38, 39]. По мнению многих экспертов, такие НР являются «иммуноаллергическими» реакциями в ответ на тиопурины и чаще имеют обратимый характер. Наибольшую тревогу вызывает развитие острого панкреатита, по данным нескольких исследований, возникающего с частотой от 2,6 до 5%, что требует немедленного прекращения терапии тиопуринами [38, 39]. В исследовании, опубликованном N. Teich и соавт., частота развития острого панкреатита в ответ на тиопурины достигала 7,6% и стала причиной 19,9% случаев отмены препаратов среди всех причин [38].

Многими исследователями описана такая НР, как артралгия, чаще – в мелких суставах, которая может проявиться даже спустя длительное время после терапии азатиоприном. Сложность возникает при дифференциальной диагностике с периферической артропатией в рамках внекишечных проявлений ВЗК, особенно в случаях, когда высоки риски рецидива при прерывании терапии.

Прием тиопуринов ассоциирован с большим риском появления кожной сыпи в виде узловатой экзантемы, шелушения кожи или кожного зуда, что потенцируется инсоляцией. Поэтому одним из предупреждений для пациента при назначении азатиоприна или 6-МП должно быть ограничение инсоляции на период терапии, поскольку и кожные симптомы могут потребовать отмену препаратов.

Гепатотоксичность чаще связана с повышенной концентрацией токсических метаболитов, обусловленной или низкой

активностью TPMT, или превышением дозы препарата. Кроме того, гепатотоксичность может развиваться и в рамках идиосинক্রазии, как любое лекарственно-индуцированное поражение печени. Выраженные отклонения «печеночных» тестов могут стать причиной отмены тиопуринов.

В среднем побочные эффекты приводят к отмене тиопуринов в 9–25% случаев [40, 41]. В метаанализе исследований, проведенных в период с 1966 по 1994 г., отмена тиопуринов из-за нежелательных явлений была описана в 8,9% случаев [21]. Исследования, выполненные в более поздние периоды, продемонстрировали более высокую частоту прекращения лечения – 11% (C. López-Martín, 2011), 15% (D. de Jong, 2003), 18,3% (S. Saibeni, 2008), 39% (B. Jharap, 2010), 27,4% (G. Costantino, 2012).

В исследовании 2015 г. (пациенты с БК) G. Moran и соавт. указана более высокая частота отмены терапии – 31,3%, причиной которой были реакции гиперчувствительности (7,1%), острый панкреатит (6,2%), диспепсия (5,4%), лейкопения (3,7%), гепатотоксичность (3,4%), инфекции (1,1%). Исследователями установлено, что более высокая частота отмены тиопуринов наблюдалась у пациентов старше 40 лет (39,4%, $p=0,007$). Более высокий риск НР был у женщин (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,4–5,6; $p<0,01$).

Таким образом, пациенты с ВЗК, получающие тиопурины, должны обследоваться до начала терапии и находиться под пристальным динамическим контролем, поскольку НР возможны не только в первые месяцы от начала терапии, но и в последующем периоде. Идеальным вариантом прогнозирования эффективности и контроля безопасности терапии азатиоприном или 6-МП в настоящее время становятся генетические исследования, определяющие полиморфизм генов *TPMT* и *NUDT15*, а также контроль концентрации метаболитов 6-ММП и 6-ТГН. Кроме того, должен проводиться обязательный контроль за показателями клинического анализа крови, уровнем печеночных и панкреатических ферментов. Немаловажными являются рекомендации пациентам по исключению инсоляций в период терапии тиопуринами.

Иммуносупрессия, которой мы добиваемся назначением тиопуринов у больных с ВЗК, являющаяся основным механизмом их противовоспалительного потенциала, безусловно, имеет и негативные стороны, одна из которых – увеличение риска инфекций, включая бактериальные, паразитарные и вирусные; их частота, по данным исследований, составляет 1–2%, а с уровнем лейкоцитов не менее $3 \times 10^9/\text{л}$ не превышает таковой при терапии неселективными ГИБП. Однако частично иммуносупрессия связана с развитием таких НР, как активация вирусов папилломы человека и Эпштейна–Барр, ассоциированных с онкогенезом. В настоящее время получены многочисленные данные о том, что иммуносупрессивная терапия, особенно длительная, может способствовать канцерогенезу как в желудочно-кишечном тракте, так и за его пределами (лимфомы, острый миелолейкоз, миелодиспластические синдромы, рак кожи, рак мочевыводящих путей).

Так, тиопурины могут способствовать развитию рака с помощью разных механизмов, включая прямое изменение ДНК, активацию онкогенов, снижение физиологического иммунологического надзора за злокачественными клетками и нарушение иммунного контроля над онкогенными вирусами [42–48]. Несколько метаанализов продемонстрировало, что использование тиопуринов при ВЗК связано с общим относительным риском развития колоректального рака в 1,3–1,7 раза (табл. 2), при этом риск может снижаться после отмены указанных препаратов [42–48].

Таблица 2. Влияние тиопуринов на онкологический риск у пациентов с ВЗК по данным международных исследований
Table 2. Impact of thiopurines on cancer risk in patients with IBD, according to international studies

Авторы, год публикации	Тип злокачественного новообразования	Дизайн исследования	Размер выборки	Риск у пациентов при терапии тиопуринами vs пациентов без тиопуринов (95% ДИ)
T. Jess и соавт., 2014 [45]	Колоректальный рак	Метаанализ	84 789	ОШ 0,87 (0,71–1,06)
J. Ariyaratnam и соавт., 2014 [43]	Немеланомный рак кожи	Метаанализ	60 351	ОР 2,25 (1,50–3,45)
L. Peyrin-Biroulet и соавт., 2012 [44]	Меланома	Когортное исследование	19 486	SIR 1,09 (0,13–3,94)
T. Jess и соавт., 2013 [42]	Рак шейки матки	Когортное исследование	1515	SIR 2,47 (1,54–3,73)
D. Kotlyar и соавт., 2015 [46]	Лимфома	Метаанализ	23 998	SIR 5,71 (3,22–10,10)
H. Sokol и соавт., 2012 [48]	Лимфома кишки	Когортное исследование	19 486	SIR 49,50 (13,49–126,80)
A. Bourrier и соавт., 2016 [47]	Рак мочевыводящих путей	Когортное исследование	19 486	ОР 2,82 (1,04–7,68)

Примечание. SIR – стандартизованное отношение инцидентностей.

ГИБП и малые молекулы: анти-ФНО- α , антиинтегрин $\alpha 4\beta 7$, антиинтерлейкин-12/23, JAK-киназы

Эра биологической терапии ВЗК наступила уже более двух десятилетий назад, изменив и подходы к терапии, и цели лечения, и даже исходы заболевания. За это время накоплены данные, демонстрирующие эффективность этих агентов в достижении гистологической ремиссии, снижении потребности в госпитализации, хирургических вмешательствах и улучшении качества жизни пациентов.

Однако, несмотря на имеющиеся успехи при применении ГИБП, следует признать, что около 1/3 пациентов не отвечают на терапию ГИБП, 23–46% больных требуется увеличение дозы. Кроме того, у достаточно большой части пациентов требуется отмена ГИБП по причине потери ответа. Так, прекращение терапии инфликсимабом ежегодно регистрируется у 5–13% пациентов [49].

Общий профиль безопасности ГИБП считается удовлетворительным, но в группе пациентов с ВЗК при применении ГИБП отмечается повышенная частота нежелательных явлений, ассоциированных с инфекциями и злокачественными новообразованиями, что, вероятно, связано с их иммуносупрессивным действием.

Кроме того, рандомизированные исследования по оценке безопасности ГИБП показывают противоречивые результаты. Анализ из реестра CD TREAT (2012 г.) показал, что лечение инфликсимабом связано с повышенным общим риском инфекций (нескорректированные показатели 2,06 vs 0,9 на 100 пациенто-лет), риском оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза [50].

Однако метаанализ 2017 г. показал, что пациенты, получавшие биопрепараты (любого класса), имеют умеренно повышенный риск любой инфекции (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,10–1,29) и значительно повышенный риск оппортунистических инфекций (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,21–3,01) [51].

В одном из исследований по оценке безопасности ведолизумаба показано, что сопутствующее активное курение и одновременный прием иммунодепрессантов и ГКС были независимо связаны с инфекциями [52].

В комплексном систематическом обзоре с попарным и сетевым метаанализом (44 рандомизированных контролируемых исследования, 14 032 пациента) общий риск

серьезных инфекций при терапии анти-ФНО- α был низким по сравнению с плацебо (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,69–1,17); инфликсимаб по сравнению с плацебо (16 исследований, 60/1732 [3,5%] против 53/1190 [4,5%]; ОШ 0,81, 95% ДИ 0,56–1,19), адалимумаб по сравнению с плацебо (8 исследований, 32/1782 [1,8%] против 25/1128 [2,2%]; ОШ 0,80, 95% ДИ 0,47–1,36); цертолизумаба пэгол по сравнению с плацебо (7 исследований, 23/1205 [1,9%] против 14/974 [1,4%]; ОШ 1,43, 95% ДИ 0,74–2,78); голимумаб против плацебо (3 исследования, 18/1256 [1,4%] против 9/564 [1,6%]; ОШ 0,93, 95% ДИ 0,42–2,05) [51]. Напротив, по данным этого же метаанализа, частота оппортунистических инфекций при терапии анти-ФНО- α выше (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,15–3,12), и это сопоставимо для разных препаратов данного класса [51].

В 2017 г. опубликован отчет реестра ENCORE, в котором в течение 5 лет регистрировали НР при терапии инфликсимабом в Европе и в который были включены 3687 пациентов. Серьезные инфекции встречались у 8,6% пациентов при применении ГИБП по сравнению с 4,2% пациентов, получавших традиционную терапию [53]. В целом данные ENCORE показали, что воздействие инфликсимаба связано с повышением риска серьезных инфекций по сравнению с другими методами лечения. Кроме того, как и в реестре TREAT, использование ГКС приводило к развитию серьезных инфекций [50, 53].

В ретроспективном французском популяционном когортном исследовании с использованием базы данных национального медицинского страхования 85 850 пациентов, получавших анти-ФНО- α и/или иммуносупрессивные препараты, J. Kirchgesner и соавт. отметили, что комбинация анти-ФНО- α и иммуномодуляторов (тиопурины или метотрексат) связана с более высоким риском серьезных инфекций (требующих госпитализации) – 2,2 vs 1,9 на 100 тыс. пациенто-лет по сравнению с монотерапией анти-ФНО- α [54]. Авторы исследования указали, что именно воздействие комбинированной терапии связано с более высоким риском оппортунистических инфекций по сравнению с монотерапией анти-ФНО- α или иммуномодуляторами. Однако различий в риске оппортунистических инфекций при монотерапии анти-ФНО- α и монотерапии иммуномодуляторами не было (ОР 1,08, 95% ДИ 0,83–1,40). Наиболее частыми очагами серьезных инфекций были легкие

(24,2%), желудочно-кишечный тракт (22,5%) и кожа (17,2%); наиболее частой причиной оппортунистических инфекций были вирусы [54].

В датском популяционном когортном исследовании N. Andersen и соавт. подсчитали, что терапия анти-ФНО- α в течение 1 года приводит к повышению риска серьезных инфекций по сравнению с терапией на основе иммуномодуляторов в 2,1 раза [55].

J. Meserve и соавт. в 2019 г. опубликовали данные ретроспективного исследования 1087 пациентов, получавших терапию ведолизумабом не менее 3 лет. В целом у 6,3% пациентов развились серьезные инфекции ($n=68$), из которых самые частые – *Clostridium difficile* ($n=21$) и цитомегаловирусная инфекция ($n=4$) [52].

В отношении устекинумаба база данных, безусловно, еще не так велика, но некоторый опыт взят из дерматологических регистров. В реестре BADBIR частота серьезных инфекций при применении устекинумаба составляла 1,5 на 100 лет в год, а риск был не выше по сравнению с другими небиологическими системными методами лечения (ОШ 1,2, 95% ДИ 0,60–1,41) [56].

В реестре PSOLAR (США), включившем 12 093 пациентов с разными видами терапии псориаза, риск серьезных инфекций при использовании устекинумаба был ниже и составил 0,93 на 100 пациенто-лет по сравнению с инфликсимабом (2,91 на 100 пациенто-лет) и другими ГИБП (1,91 на 100 пациенто-лет) [57]. Однако эти данные сложно интерпретировать для пациентов с ВЗК, поскольку доза устекинумаба при ВЗК по крайней мере на 50% выше, чем доза, используемая при псориазе.

Тофацитиниб, в отличие от биологических агентов, представляет собой небольшую таргетную молекулу для перорального введения, которая ингибирует тирозинкиназы JAK1 и JAK3 в сигнальных путях JAK-STAT. Препарат зарегистрирован для терапии ЯК и уже имеет свою базу данных по НР. В исследованиях OUSTAVE-1 и OUSTAVE-2 частота серьезных инфекций в целом была низкой. При анализе поддерживающей терапии тофацитинибом (OUSTAVE Sustain) серьезные инфекции возникали у 1 и 0,5% пациентов, получавших 10 и 20 мг тофацитиниба в сутки соответственно [58].

Специфическим инфекционным осложнением, связанным с тофацитинибом, является опоясывающий герпес, частота развития которого составила до 6,6 на 100 пациенто-лет в год при дозе 20 мг/сут. Основными факторами риска, связанными с опоясывающим герпесом, были предыдущая неэффективность ингибиторов ФНО- α , пожилой возраст и неевропейская раса.

В настоящее время выявлено несколько предикторов повышенного риска серьезных инфекций, вызванных анти-ФНО- α , ведолизумабом и устекинумабом.

В реестре TREAT такими независимыми предикторами серьезного риска инфицирования были активность заболевания от умеренной до тяжелой на исходном уровне (ОШ 2,21, 95% ДИ 1,55–3,14), употребление наркотических веществ (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,42–2,70), использование ГКС (ОШ 1,59, 95% ДИ 1,19–2,12) и использование инфликсимаба (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,13–1,86) [50].

В регистре ENCORE, помимо использования ГКС, фактором риска серьезных инфекций стала продолжительность заболевания ≥ 6 лет (ОР 1,42, 95% ДИ 1,09–1,86) [53].

В открытых расширенных исследованиях GEMINI к независимым предикторам серьезных инфекций у пациентов с БК, получавших ведолизумаб, относились употребление наркотических веществ (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,90–3,89), ис-

пользование ГКС (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,35–2,63), предшествующая неэффективность анти-ФНО- α (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,16–3,42) [59].

В анализе VICTORY факторами, влиявшим на частоту инфекций, стали активное курение (ОШ 3,39, 95% ДИ 1,71–6,70) и количество сопутствующих иммунодепрессантов (ОШ 1,72/на агент, 95% ДИ 1,20–2,46) [60].

Следует отдельно остановиться на нежелательных явлениях при лечении анти-ФНО- α со стороны кожи [61, 62]. I. Cleunen и соавт. проанализированы случаи поражения кожи у 917 пациентов при терапии анти-ФНО- α , и показано, что у 29% пациентов возникли следующие лекарственные поражения кожи: псориазиформная экзема (30,6%), экзема (23,5%), сухой ксероз (10,6%), ладонно-подошвенный пустулез (5,3%), псориаз (3,8%) и другие (26,1%). Все зарегистрированные НР возникли между 3 и 4-й инфузией инфликсимаба, однако прекращение терапии в большинстве случаев не потребовалось.

Наибольшее беспокойство при использовании анти-ФНО- α связано с повышенным риском злокачественных новообразований. Ретроспективное исследование, сравнивающее пациентов, получающих монотерапию адалимумабом, с пациентами, получающими комбинированную терапию с иммуносупрессантами, проведенное M. Osterman и соавт., не показало увеличения риска. С другой стороны, авторы наблюдали 8-кратное увеличение риска лимфомы у пациентов, получающих комбинированную терапию иммунодепрессантами, по сравнению с общей популяцией, предполагая, что повышенный риск, вероятно, связан с иммуномодулятором (тиопуринами) [63].

Аналогичным образом исследование REFURBISH показало, что риск Т-клеточной лимфомы Ходжкина у пациентов с ВЗК не увеличивается при использовании монотерапии анти-ФНО- α , однако, когда анти-ФНО используются в сочетании с терапией тиопуринами, этот риск повышается [64].

Французское когортное исследование проанализировало риск лимфомы у пациентов с ВЗК, которые получали тиопурины и анти-ФНО- α . Использование тиопуринов или монотерапии анти-ФНО- α было связано с небольшим, но статистически значимым повышенным риском лимфомы [65], однако риск был выше при комбинированной терапии.

Одна из актуальных НР в ответ на терапию ГИБП – давно обсуждаемая в литературе возможность формирования антител к используемому препарату, что является ведущим фактором потери ответа на терапию и роста частоты побочных эффектов. Поскольку ГИБП – это моноклональные антитела и белковые молекулы, формирование антител возможно против любого из используемых в терапии ВЗК препаратов. Наибольшее количество данных к настоящему времени накоплено по анти-ФНО- α прежде всего по инфликсимабу, поскольку опыт его использования превышает 20 лет. С другой стороны, различия в структуре используемого ГИБП (человеческий/мышинный), как оказалось, также влияют на развитие иммуногенности и синтез нейтрализующих антител.

По данным международных метаанализов, частота формирования антител варьирует (табл. 3), но лидером в этом отношении остается инфликсимаб, что диктует необходимость его комбинации с иммуномодуляторами, в частности тиопуринами, для повышения эффективности терапии.

I. Reinhold и соавт. (2021 г.) в своем отчете отмечают, что присутствие антилекарственных антител как к инфликсимабу, так и к адалимумабу значимо влияет на уровень концентрации препаратов, уменьшая его ниже терапевтического уровня

Таблица 3. Частота формирования антилекарственных антител у пациентов с ВЗК, получающих терапию ГИБП [66, 67]
Table 3. Incidence of anti-drug antibodies in patients with IBD, treated with genetically engineered biologics drugs [66, 67].

	БК, % (число исследований)		ЯК, % (число исследований)	
	V. Strand и соавт., 2017	S. Vermeire и соавт., 2018	V. Strand и соавт., 2017	S. Vermeire и соавт., 2018
ГИБП				
Инфликсимаб	3–83 (29)	3–61 (22)	6–46 (10)	6–41 (8)
Адалимуаб	0–35 (13)	0–35 (11)	3–5 (3)	3–5 (3)
Голимуаб	Не применяется в терапии	Не применяется в терапии	0–19 (8)	0–3 (2)
Цертолизумаб пэггол	3–25 (6)	3–25 (4)	Не применяется в терапии	Не применяется в терапии
Устекинумаб	0–1 (2)	1 (1)	–	–
Ведолизумаб	Не включен в анализ	1–4 (2)	Не включен в анализ	4 (1)

(в 93,8% случаев), что снижает эффективность терапии. Кроме того, наличие антител коррелировало с развитием инфузионных реакций (при введении инфликсимаба) и реакций гиперчувствительности (в ответ на инъекцию адалимуаба) – ОШ 10,6, относительный риск 5,4, 95% ДИ 2,9–38,6 [68].

А. Grinman и соавт. в 2020 г. опубликовали данные своей работы, целью которой было выделить факторы, усиливающие риски формирования антилекарственных антител [69] и недостаточной концентрации препарата. В ходе работы подтверждено, что пациенты без сопутствующего приема иммуномодуляторов имеют более высокие уровни антител к инфликсимабу. Уровни С-реактивного белка в сыворотке отрицательно коррелировали с концентрацией инфликсимаба (коэффициент корреляции 0,315; $p=0,033$) и положительно – с присутствием антител к инфликсимабу (коэффициент корреляции 0,327; $p=0,027$). Уровень сывороточного альбумина положительно коррелировал с концентрацией как инфликсимаба (коэффициент корреляции 0,379; $p=0,004$), так и адалимуаба (коэффициент корреляции 0,699; $p=0,003$) [69].

А. Wilson и соавт. в своей работе установили, что риск образования антител к инфликсимабу выше у носителей варианта HLA DQA1*05A>G (ОШ 7,29, 95% ДИ 2,97–17,19; $p=0,0000014$) независимо от возраста, пола, массы тела и возраста, дозы и сопутствующей терапии иммуномодулятором. Статус варианта носительства был также связан с повышенным риском потери ответа на инфликсимаб (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,41–3,88; $p=0,001$) и прекращения его приема (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,46–3,43; $p=0,00002$) [70].

Таким образом, несмотря на удовлетворительный общий профиль безопасности ГИБП, риск нежелательных явлений, ассоциированных с инфекциями и злокачественными новообразованиями, повышается, что, вероятнее всего, связано с их иммуносупрессивным действием и что необходимо учитывать при длительном проведении терапии. Данные клинических исследований показали, что наличие антилекарственных антител при применении ГИБП у паци-

ентов с ВЗК было ассоциировано с более низкой частотой клинической и эндоскопической ремиссии, что указывает на необходимость проведения мониторинга как антителообразования, так и уровней концентрации препарата. Результаты такого мониторинга могут определить стратегию терапии, например, увеличение дозы, использование комбинированной терапии с иммунодепрессантами или переключение на другие ГИБП, что позволит повысить эффективность лечения и обеспечит индивидуальный подход.

Заключение

Данные разных регистров и публикаций указывают на имеющийся рост заболеваемости ВЗК, увеличение доли пациентов с разными внекишечными проявлениями, рост случаев, требующих более длительного периода времени для верификации диагноза. С другой стороны, разработка четких алгоритмов и дифференцированного подхода к лечению, внедрение в клиническую практику препаратов ГИБП привело к существенному снижению частоты осложнений, госпитализаций, хирургических вмешательств и смертности при ВЗК.

Вместе с тем применение любых фармакоагентов потенциально связано с разными побочными эффектами, риск которых зависит в первую очередь от вида лекарственной терапии, длительности лечения, сроков инициации терапии. При этом все чаще встречаются случаи с недостаточной эффективностью и резистентностью к препаратам базисной терапии. Прогнозирование эффективности и безопасности при проведении разных вариантов фармакотерапии, поиск предикторов нежелательных явлений представляют собой стратегическую задачу персонализированного ведения пациентов с ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 НР – нежелательные реакции
 ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
 ТПМТ – тиопуринметилтрансфераза
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ЯК – язвенный колит
 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
 6-ММП – 6-метилмеркаптопурин
 6-МП – 6-меркаптопурин
 6-ТГН – 6-тиогуаниновые нуклеотиды

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник РАМН*. 2020;75(1):27-35 [Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, et al. Patomorfоз vospalitel'nykh zabolevaniy kishchnika. *Vestnik RAMN*. 2020;75(1):27-35 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1219
2. Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г., и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(S2):1137-45 [Veselov AV, Belousova EA, Bakulin IG, et al. Otsenka ekonomicheskogo bremeni i tekushchego sostoyaniya organizatsii lekarstvennogo obespecheniya patsientov s immunovospalitel'nymi zabolevaniyami (na primere iazvennogo kolita i bolezni Krona) v Rossiiskoi Federatsii. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(S2):1137-45 (in Russian)]. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145
3. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника. Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. М.; СПб: Группа Ремедиум, 2018 [Bakulin IG, Avalueva EB, Skazyvaeva EV, et al. *Inflammatory bowel diseases: Pocket recommendations for doctors on the management of patients with inflammatory bowel diseases*. Moscow; Saint Petersburg: Gruppya Remedium, 2018 (in Russian)].
4. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;55:56-9 [Bakulin IG, Zhigalova TN, Latariya EL, et al. Experience of implementing a federal register of patients with inflammatory bowel diseases in St. Petersburg. *Farmateka*. 2017;55:56-9 (in Russian)].
5. Giraud EL, Thomas PWA, van Lint JA, et al. Adverse Drug Reactions from Real-World Data in Inflammatory Bowel Disease Patients in the IBDREAM Registry. *Drug Saf*. 2021. DOI:10.1007/s40264-021-01045-3
6. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):911-20. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.07.011
7. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-9. DOI:10.1136/gut.51.4.536
8. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):742-53. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30231-0
9. Adiga A, Goldfarb DS. The Association of Mesalamine With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):72-6. DOI:10.1053/j.ackd.2019.09.002
10. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/cjn.04660513
11. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226-35. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv138
12. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1733-9. DOI:10.1053/j.gastro.2004.03.016
13. Le Berre C, Roda G, Protic NM, et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):363-78. DOI:10.1080/14712598.2019.1666101
14. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):149-58. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv219
15. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23;quiz 524. DOI:10.1038/ajg.2010.52
16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62. DOI:10.1016/j.crohns.2009.12.002
17. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607. DOI:10.1136/gut.2010.224154
18. Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):103-13. DOI:10.1111/apt.16120
19. Annex I. Summary of product characteristics. Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Public Assessment Report (EPAR). Stocin. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 1999.
20. Biemans VBC, Savelkoul E, Gabriëls RY, et al. A comparative analysis of tioguanine versus low-dose thiopurines combined with allopurinol in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1076-86. DOI:10.1111/apt.15730
21. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al.; TOPIC Recruitment Team. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):907-17.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.06.002
22. Calafat M, Mañosa M, Cañete F, et al.; ENEIDA registry of GETECCU. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):780-8. DOI:10.1111/apt.15458
23. Macaluso FS, Renna S, Maida M, et al. Tolerability profile of thiopurines in inflammatory bowel disease: a prospective experience. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):981-7. DOI:10.1080/00365521.2017.1333626
24. López-Martín C, Chaparro M, Espinosa L, et al. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(6):385-92. DOI:10.1016/j.gastrohep.2011.03.023
25. de Jong DJ, Derijks LJ, Naber AH, et al. Scand Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Suppl*. 2003;239:69-72. DOI:10.1080/00855920310002726
26. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2008;40(10):814-20. DOI:10.1016/j.dld.2008.03.016
27. Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1541-9. DOI:10.1002/ibd.21221
28. Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: response predictors, safety, and withdrawal in follow-up. *J Crohns Colitis*. 2012;6(5):588-96. DOI:10.1016/j.crohns.2011.11.007
29. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, et al. Clinical predictors of thiopurine-related adverse events in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7795-804. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7795
30. Van Asseldonk DP, de Boer NK, Peters GJ, et al. On therapeutic drug monitoring of thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacology, pharmacogenomics, drug intolerance and clinical relevance. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):981-97. DOI:10.2174/138920009790711887
31. de Boer NK, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, et al. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):610-20. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx181
32. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903. DOI:10.2217/pgs.15.29
33. Wong DR, Coenen MJ, Vermeulen SH, et al.; TOPIC recruitment team. Early assessment of thiopurine metabolites identifies patients at risk of thiopurine-induced leukopenia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:175-84. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw130
34. Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, et al.; TOPIC Recruitment Team. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:391-402. DOI:10.1111/apt.13879

35. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105. DOI:10.1002/cpt.1304
36. Suiter CC, Moriyama T, Matreyek KA, et al. Massively parallel variant characterization identifies NUDT15 alleles associated with thiopurine toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(10):5394-401. DOI:10.1073/pnas.1915680117
37. Kang B, Kim TJ, Choi J, et al. Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolisers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(3):459-70. DOI:10.1111/apt.15810
38. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al.; German IBD Study Group. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases – A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):61-8. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv188
39. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD000478. DOI:10.1002/14651858
40. Lakatos PL, Kiss LS. Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(39):4372-81. DOI:10.3748/wjg.v17.i39.4372
41. Siegel CA. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):23-32. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04489.x
42. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease According to Patient Phenotype and Treatment: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2013. DOI:10.1038/ajg.2013.249
43. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:163-9. DOI:10.1038/ajg.2013.451
44. Peyrin-Biroulet L, Chevaux JB, Bouvier AM, et al. Risk of melanoma in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease is not increased. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1443-4. DOI:10.1038/ajg.2012.181
45. Jess T, Lopez A, Andersson M, et al. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1793-800.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2014.05.019
46. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:847-58.e4;quiz e48-50. DOI:10.1016/j.cgh.2015.03.008
47. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, et al.; CESAME study group. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:252-61. DOI:10.1111/apt.13466
48. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al.; CESAME Study Group. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2063-71. DOI:10.1002/ibd.22889
49. Mitrev N, Leong RW. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;16:303-17. DOI:10.1080/14740338.2017.1269169
50. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREATTM Registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1409-22. DOI:10.1038/ajg.2012.218
51. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1385-97. DOI:10.1016/j.cgh.2016.04.039
52. Meserve J, Aniwan S, Koliiani-Pace JL, et al. Retrospective analysis of safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1533-40. DOI:10.1016/j.cgh.2018.09.035
53. D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al.; ENCORE investigators. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade[®]] or Conventional Therapy. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):680-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw221
54. Kirchesner J, Lemaître M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(2):337-46.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.012
55. Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *NMJ.* 2015;350:h2809. DOI:10.1136/bmj.h2809
56. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al.; BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534-41. DOI:10.1016/j.jid.2017.10.005
57. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706-14.
58. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36. DOI:10.1056/nejmoa1606910
59. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):839-51. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311079
60. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147-55. DOI:10.1038/ajg.2016.236
61. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8. DOI:10.1080/09546630802441234
62. Cleynen I, Moerkercke WV, Billiet T, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med.* 2015;164:10. DOI:10.7326/m15-0729
63. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Increased Risk of Malignancy With Adalimumab Combination Therapy, Compared With Monotherapy, for Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2014;146(4). DOI:10.1053/j.gastro.2013.12.025
64. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas Reported to the FDA AERS With Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Inhibitors: Results of the REFURBISH Study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:99-105. DOI:10.1038/ajg.2012.334
65. Lemaître M, Kirchesner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 2017;318:1679. DOI:10.1001/jama.2017.16071
66. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299-316. DOI:10.1007/s40259-017-0231-8
67. Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1-13. DOI:10.1177/1756283x17750355
68. Reinhold I, Blümel S, Schreiner J, et al. Clinical Relevance of Anti-TNF Antibody Trough Levels and Anti-Drug Antibodies in Treating Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Intest Dis.* 2021;6(1):38-47. DOI:10.1159/000511296
69. Grinman AB, de Souza MDGC, Bouskela E, et al. Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF- α trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19359. DOI:10.1097/MD.00000000000019359
70. Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356-63. DOI:10.1111/apt.15563

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники

О.О. Янушевич¹, И.В. Маев¹, Н.И. Крихели¹, О.В. Левченко¹, И.В. Рогова¹, А.В. Заборовский¹, Д.Н. Андреев², А.А. Кебина¹, Д.С. Бордин¹⁻³, И.Г. Бакулин⁴, Н.В. Бакулина⁴, Н.Г. Андреев¹, П.О. Асадулин¹, А.С. Багдасарян¹, М.К. Девкота¹, Н.Р. Еварницкая¹, О.В. Крикунова¹, С.А. Кучер¹, Ф.С. Соколов¹, А.К. Фоменко¹, В.А. Харьковский¹, И.А. Шарина¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в образцах оро-/назофарингеального мазка. Из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(905)524-25-53; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Янушевич Олег Олегович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4293-8465

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Крихели Нателла Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической стоматологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8035-0638

Левченко Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0857-9398

Рогова Ирина Вячеславовна – нач. Управления науки, зав. лаб. микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5868-8870

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7923-9916

Кебина Анастасия Леонидовна – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7570-9650

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0003-2815-3992

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

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID 0000-0002-5136-0140

✉ **Dmitrii N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Oleg O. Ianushevich. ORCID: 0000-0002-4293-8465

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Natella I. Krikheli. ORCID: 0000-0002-8035-0638

Oleg V. Levchenko. ORCID: 0000-0003-0857-9398

Irina V. Rogova. ORCID: 0000-0001-5868-8870

Andrei V. Zaborovskii. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Anastasiia L. Kebina. ORCID: 0000-0002-7570-9650

Dmitrii S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Nikolai G. Andreev. ORCID 0000-0002-5136-0140

и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговая когорта была разделена на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль).

Результаты. Итоговую выборку составили 3764 пациента, включая 2108 (56%) женщин и 1656 (44%) мужчин. Средний возраст включенных в анализ субъектов составил 58,0 года (95% доверительный интервал – ДИ 48,6–63,0). В исследуемой когорте гастроэнтерологические проявления (изолированно или в сочетании) были зарегистрированы у 885 (23,51%) пациентов. Расчет отношения шансов (ОШ) неблагоприятных и летальных исходов между анализируемыми группами продемонстрировал, что наличие гастроэнтерологической симптоматики значимо повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–2,7364; $p=0,0364$), детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), а также необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$).

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что гастроэнтерологическая симптоматика выявляется примерно у каждого четвертого больного, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, и мультиплицирует риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Рогова И.В., Заборовский А.В., Андреев Д.Н., Кебина А.А., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Асадулин П.О., Багдасарян А.С., Девкота М.К., Еварницкая Н.Р., Крикунова О.В., Кучер С.А., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Харьковский В.А., Шарина И.А. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 853–861. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic

Oleg O. Ianushevich¹, Igor V. Maev¹, Natella I. Krikheli¹, Oleg V. Levchenko¹, Irina V. Rogova¹, Andrei V. Zaborovskii¹, Dmitrii N. Andreev^{✉1}, Anastasiia L. Kebina¹, Dmitrii S. Bordin¹⁻³, Igor G. Bakulin⁴, Natalia V. Bakulina⁴, Nikolai G. Andreev¹, Pavel O. Asadulin¹, Armine S. Bagdasarian¹, Mikhail K. Devkota¹, Natalia R. Evarnitskaia¹, Olga V. Krikunova¹, Sergei A. Kucher¹, Filip S. Sokolov¹, Aleksei K. Fomenko¹, Vadim A. Khar'kovskii¹, Irina A. Sharina¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Assessment of the prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations in patients with COVID-19.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was carried out. Only cases with laboratory confirmed detection of SARS-CoV-2 virus RNA using polymerase chain reaction in oro-/nasopharyngeal smear samples were subject to analysis. Patients with documented (according to anamnestic data and/or according to examination data during hospitalization) organic pathology of the gastrointestinal tract (GIT) and/or hepatobiliary system, malignant neoplasms of any localization, as well as pregnant patients were excluded from the general register of retrospective data. The final cohort was divided into two groups depending on the presence of gastrointestinal symptoms: COVID-19 with gastrointestinal symptoms (cases) and COVID-19 without gastrointestinal symptoms (control).

Results. The final sample consisted of 3764 patients, including 2108 (56%) women and 1656 (44%) men. The average age of the subjects included in the analysis was 58.0 years (95% confidence interval – CI 48.6–63.0). In the study cohort, gastroenterological manifestations (alone

Асадулин Павел Олегович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5236-1770

Pavel O. Asadulin. ORCID: 0000-0001-5236-1770

Багдасарян Армине Сейрановна – врач-специалист Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0528-2903

Armine S. Bagdasarian. ORCID: 0000-0002-0528-2903

Девкота Михаил Кумарович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3736-4196

Mikhail K. Devkota. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Еварницкая Наталья Ростиславовна – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, ст. лаборант каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6250-1714

Natalia R. Evarnitskaia. ORCID: 0000-0001-6250-1714

Крикунова Ольга Витальевна – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, зав. учебной частью каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6836-1425

Olga V. Krikunova. ORCID: 0000-0001-6836-1425

Кучер Сергей Андреевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7981-1786

Sergei A. Kucher. ORCID: 0000-0001-7981-1786

or in combination) were recorded in 885 (23.51%) patients. Calculation of the odds ratio (OR) of unfavorable and lethal outcomes between the analyzed groups showed that the presence of gastroenterological symptoms significantly increases the chances of lethal outcome in a cohort of elderly and senile patients (OR 1.6817, 95% CI 1.0335–2.7364; $p=0.0364$), determines a higher risk of hospitalization or transfer to the intensive care unit (OR 1.2959, 95% CI 1.0547–1.5922; $p=0.0136$), development of acute respiratory distress syndrome (OR 1.5952, 95% CI 1.3164–1.9329; $p<0.0001$), as well as the need for mechanical ventilation (OR 1.2849, 95% CI 1.077–1.5329; $p=0.0054$).

Conclusion. The present study has demonstrated that gastroenterological symptoms are detected in about one in four patients infected with the SARS-CoV-2 virus and multiply the risk of adverse and life-threatening complications of COVID-19.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain

For citation: Ianushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Levchenko OV, Rogova IV, Zaborovskii AV, Andreev DN, Kebina AL, Bordin DS, Bakulin IG, Bakulina NV, Andreev NG, Asadulin PO, Bagdasarian AS, Devkota MK, Evarnitskaia NR, Krikunova OV, Kucher SA, Sokolov FS, Fomenko AK, Khar'kovskii VA, Sharina IA. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 853–861. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

Введение

В начале декабря 2019 г. в городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной одноцепочечным (+)РНК-вирусом – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1–3]. Этот вирусный агент способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным (при кашле, чиханье, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактным путями [1, 4]. По состоянию на 24 мая 2021 г. во всем мире зарегистрировано более 167 млн случаев данного инфекционного заболевания (рис. 1), тогда как общее количество летальных исходов превышает 3,47 млн человек [5]. В Российской Федерации число инфицированных составляет около 4,95 млн человек, а ассоциированных смертей – более 117 тыс. [5]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений [1]. Согласно результатам метаанализа Z. Zheng и соавт. (2020 г.), факторами риска, детерминирующими критические осложнения COVID-19, являются мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,41–2,18), возраст старше 65 лет (ОШ 6,06, 95% ДИ 3,98–9,22), курение (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,39–3,32), сахарный диабет – СД (3,68, 95% ДИ 2,68–5,03), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 5,19, 95% ДИ 3,25–8,29), а также заболевания дыхательной системы (ОШ 5,15, 95% ДИ 2,51–10,57) [6].

В настоящее время известно, что универсальным патогенетическим элементом инфекции COVID-19, индуцирующим развитие симптоматики, является способность SARS-CoV-2 взаимодействовать с клетками, экспрессирующими ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2), для последующей инвазии [7–9]. Вирус SARS-CoV-2 при взаимодействии с АПФ-2 попадает в цитоплазму клеток

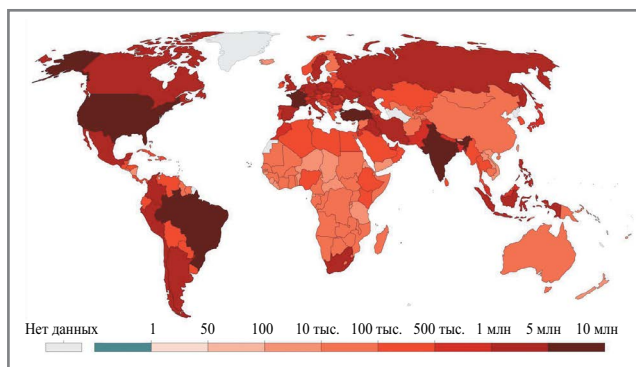


Рис. 1. Суммарное число лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в мире (данные Johns Hopkins University от 24.05.2021) [5].

Fig. 1. Total number of persons infected with SARS-CoV-2 worldwide (data from Johns Hopkins University, May 24, 2021) [5].

макроорганизма, после чего происходят трансляция полипептидов и процессинг репликативного комплекса с последующей репликацией и транскрипцией вируса [1, 10]. АПФ-2 в значительном количестве экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов, а также гладкомышечных клетках легочной ткани [11–13]. Помимо этого, в различных исследованиях было показано, что АПФ-2 достаточно высоко экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности в клетках эпителия желудка, пищевода, различных отделов кишечника [14, 15]. При этом РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживается в образцах кала у части инфицированных пациентов [15, 16]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что вирус способен к инвазии и активной репликации в клетках ЖКТ [15, 17]. Анализируя текущие многочисленные данные о частоте различных

Соколов Филипп Сергеевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, ст. лаборант каф. ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2813-6498

Фоменко Алексей Константинович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Харьковский Вадим Александрович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8659-3502

Шарина Ирина Александровна – врач-специалист Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0347-0123

Filip S. Sokolov. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Aleksei K. Fomenko. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Vadim A. Khar'kovskii. ORCID: 0000-0001-8659-3502

Irina A. Sharina. ORCID: 0000-0003-0347-0123

клинических проявлений COVID-19, можно сделать вывод, что у ряда больных отмечаются гастроэнтерологические проявления, включая диарею, тошноту/рвоту, а также абдоминальную боль [1, 7, 14, 15, 18]. В раннем метаанализе, обобщившем результаты 29 исследований (более 6 тыс. пациентов), общая частота гастроэнтерологических жалоб у инфицированных SARS-CoV-2 лиц составила 15% (95% ДИ 10–21%) [19]. В последнем метаанализе, обобщившем результаты 125 исследований (более 25 тыс. пациентов) было показано, что обобщенная частота гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 составляет 20,3% (95% ДИ 16,6–23,9%) [20]. При этом у больных с жалобами со стороны ЖКТ отмечается неблагоприятный прогноз заболевания. Так, в когорте лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечен более высокий риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,62–1,04), развития острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС (ОШ 8,16, 95% ДИ 4,77–13,9) и смерти (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,18–3,43) [20]. Стоит отметить, что большинство данных по гастроэнтерологическим проявлениям COVID-19 представлено работами из Китая, США и ряда стран Западной Европы, в то время как объективных данных о частоте и прогностической значимости симптомов со стороны ЖКТ у пациентов из РФ в настоящее время в литературе нет.

Цель исследования – оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн и этапы исследования

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ данных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в период с 01.11.2020 по 15.05.2021 в специально сформированные и перепрофилированные отделения Клинического центра COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Жуково» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в образцах oro-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании одних только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом полимеразной цепной реакции были исключены из этого анализа. Госпитализированные пациенты, которые в последующем были переведены в другой стационар, в анализе не учитывались.

На II этапе исследования из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны ЖКТ и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговая когорта была разделена на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль).

Экстракция данных для анализа

Несколько исследователей проводили экстракцию данных из электронной системы медицинских записей Клинического центра COVID-19 с использованием стандартной унифицированной формы. В когорте анализировались де-

мографические данные (возраст, пол), коморбидные состояния (избыточная масса тела и ожирение, СД 2-го типа – СД 2, артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярная патология, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, хронические заболевания почек – ХЗП, печеночная недостаточность), степень поражения легких по данным КТ, длительность госпитализации, проведенное лечение по основным классам препаратов (глюкокортикостероиды, антикоагулянты, противовирусные, антигипертензивная терапия, диуретики, инсулин, антибактериальные препараты, а также другие классы лекарственных средств), клинические исходы (выздоровление, осложненное течение, смерть). Отдельно собирались данные по частоте основных гастроэнтерологических симптомов у госпитализированных пациентов, включая диарею (стул кратностью более 3 раз в сутки, 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), тошноту, рвоту (единичную и многократную), а также абдоминальную боль. В анализ гастроэнтерологических проявлений отбирались данные за период госпитализации больного и/или за 1 нед до госпитализации.

Экстракции также подлежали данные о pH ротовой жидкости, который измерялся у части пациентов в динамике (на момент госпитализации и в день выписки). Для отслеживания динамики показателей pH за период госпитализации пациентам не выдавались дополнительные средства гигиены полости рта, способные повлиять на сдвиг в щелочную сторону. Определение уровня pH проводилось с использованием стандартных индикаторных тест-полосок. Взятие образцов ротовой жидкости у пациентов осуществлялось по стандартной методике в утренние часы (с 8 до 9 ч) натощак до чистки зубов или не ранее чем через 1,5–2 ч после приема пищи.

Этическая экспертиза

Проверка настоящего протокола исследования не осуществлялась этическим комитетом, ввиду того что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до этапа инициации исследования, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых исключена.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения величин или в виде медианы и 95% ДИ при ненормальном распределении. Риски наступления клинических исходов заболевания были представлены в виде ОШ и 95% ДИ. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и Уилкоксона, а также параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика общего пула госпитализированных пациентов

В финальный анализ I этапа исследования были включены 6006 пациентов в возрасте от 18 до 97 лет, среди которых 1232 (20,5%) пациента были пролечены в реанимационных отделениях Клинического центра COVID-19. Средний возраст госпитализированных больных составил

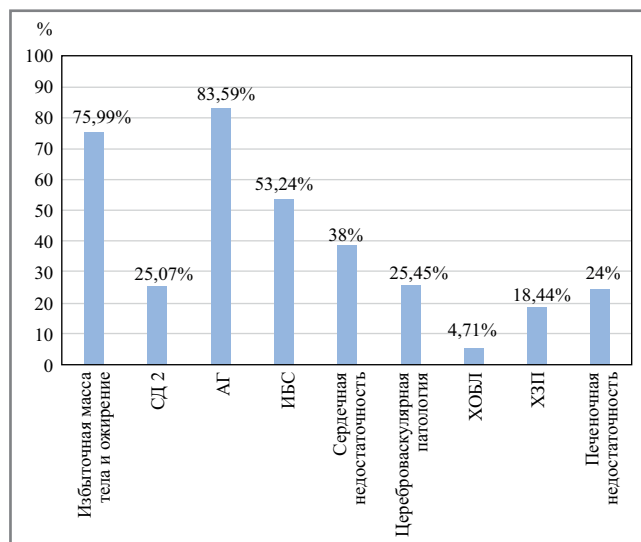


Рис. 2. Частота коморбидных состояний среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Frequency of comorbid conditions among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

63,0 года (95% ДИ 62,2–67,5). В гендерной структуре женщины ($n=3483$, 58%) преобладали над мужчинами ($n=2523$, 42%). Средняя длительность пребывания больного на койке составила 14 койко-дней. Частота летальных исходов в проанализированной выборке составила 7,31% ($n=439$).

Структура коморбидных состояний была представлена следующим образом: избыточная масса тела и ожирение – 4564 (75,99%) пациента, СД 2 – 1506 (25,07%), АГ – 5021 (83,59%), ИБС – 3198 (53,24%), сердечная недостаточность – 2282 (38%), цереброваскулярная патология – 1529 (25,45%), ХОБЛ – 283 (4,71%), ХЗП – 1108 (18,44%), печеночная недостаточность – 1442 (24%); **рис. 2.**

Распределение пациентов по степени поражения легких согласно данным КТ: легкая (КТ-1) – 1957 (32,59%), умеренная (КТ-2) – 2213 (36,84%), среднетяжелая (КТ-3) – 1212 (20,19%), тяжелая (КТ-4) – 624 (10,38%); **рис. 3.**

Все пациенты получали лечение в соответствии с актуальной версией (на момент поступления больного в стационар) временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Структура фармакотерапии в проанализированной выборке выглядит следующим образом: глюкокортикоиды – 100% ($n=6006$), антикоагулянты – 100% ($n=6006$), противовирусные препараты – 89,92% ($n=5401$), антигипертензивные препараты – 85,49% ($n=5135$), диуретики – 37,99% ($n=2282$), инсулин – 26% ($n=1562$), антибактериальные препараты – 60,34% ($n=3624$), другие классы препаратов – 32% ($n=1922$); **рис. 4.**

Характеристика итоговой когорты пациентов

В соответствии с планом исследования на II этапе из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной органической патологией ЖКТ и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговую выборку составили 3764 пациента, включая 2108 (56%) женщин и 1656 (44%) мужчин. Средний возраст включенных в анализ субъектов – 58,0 года (95% ДИ 48,6–63,0). Полученная когорта была разделена

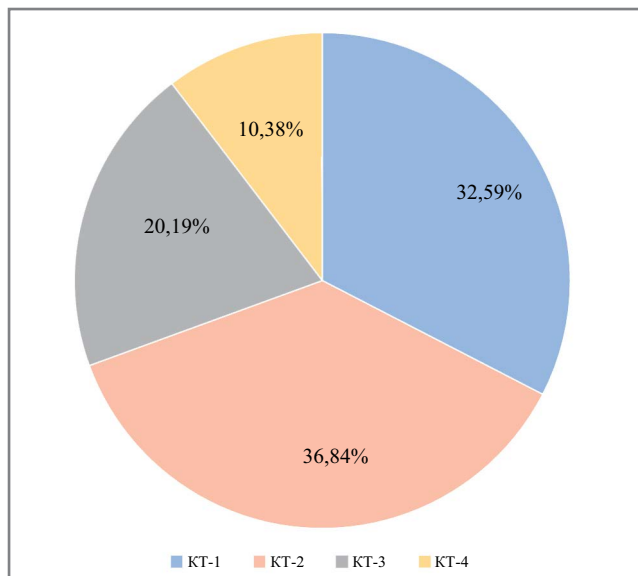


Рис. 3. Распределение пациентов по степени поражения легких согласно данным КТ среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 3. Distribution of patients according to the degree of lung damage according to computed tomography data among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

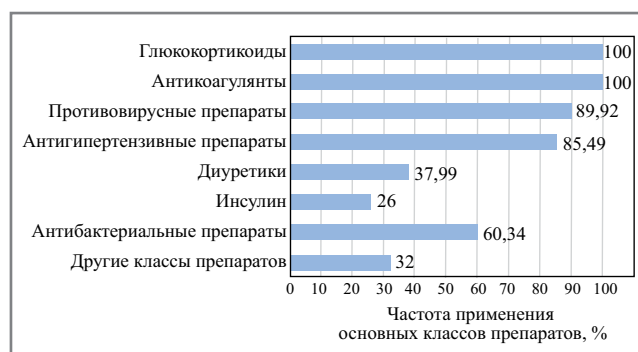


Рис. 4. Частота применения основных классов препаратов среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 4. Frequency of major drug classes among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случай) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль); **рис. 5.** Характеристика пациентов, включенных в данные группы, представлена в **табл. 1.**

В целом достоверных различий между группами по демографическим характеристикам и частоте коморбидных расстройств выявлено не было, не считая того, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями значимо чаще выявлялся СД 2 ($p=0,0153$). Помимо этого, у пациентов с симптомами со стороны ЖКТ в сравнении с лицами без таких проявлений отмечалась тенденция к более молодому возрасту (55,0 года, 95% ДИ 44,0–61,4 против 62,5 года, 95% ДИ 54,0–64,0), однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,0692$). Вместе с тем эти данные весьма показательны в свете того, что процент пациентов пожилого и старческого возраста (по классификации

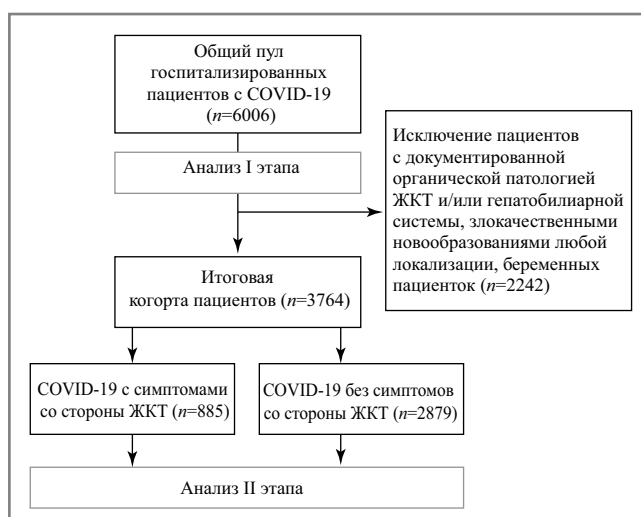


Рис. 5. Схема формирования итоговой когорты пациентов.
Fig. 5. Diagram of the formation of the final cohort of patients.

Всемирной организации здравоохранения >60 лет) оказался достовернее ниже у лиц с гастроэнтерологическими проявлениями (12,9% против 16%, $p=0,0287$).

Распространенность гастроэнтерологических проявлений

В исследуемой когорте гастроэнтерологические проявления (изолированно или в сочетании) были зарегистрированы у 885 (23,51%) пациентов. Наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ была диарея (15,0412%, 95% ДИ 13,8985–16,1839), затем расположились тошнота (11,7459%, 95% ДИ 10,7168–12,7751), абдоминальная боль (6,8828%, 95% ДИ 6,0736–7,6920) и рвота (1,9134%, 95% ДИ 1,4755–2,3513); **рис. 6.** Сочетание нескольких из анализируемых гастроэнтерологических проявлений у одного пациента в общей когорте наблюдалось в 443 (11,76%) случаях.

Данные о pH ротовой полости в динамике были получены у 450 пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями COVID-19. Отмечен достоверный регресс pH с

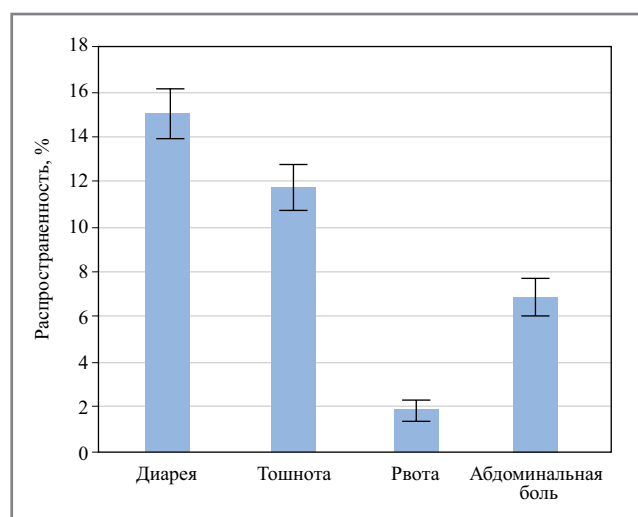


Рис. 6. Распространенность гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Fig. 6. Prevalence of gastroenterological manifestations in patients with COVID-19.

момента госпитализации (5,9244, 95% ДИ 5,8338–6,0150) до выписки пациентов из стационара (5,1900, 95% ДИ 5,0995–5,2805; $p=0,0011$).

Прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений

Средний период госпитализации пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями оказался достоверно более длительным (19,5306 дня, 95% ДИ 18,3534–20,7078), чем у больных, которые не предъявляли жалобы со стороны ЖКТ (14,1429 дня, 95% ДИ 13,0342–15,2515); **рис. 7.** Расчет ОШ неблагоприятных и летальных исходов между анализируемыми группами продемонстрировал, что наличие гастроэнтерологической симптоматики достоверно не влияет на частоту смертей в общей выборке (ОШ 1,2180, 95% ДИ 0,9383–1,5811; $p=0,1385$), однако повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в группах

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 in the groups

Признак	Пациенты с симптомами со стороны ЖКТ (n=885)	Пациенты без симптомов со стороны ЖКТ (n=2879)	Значимость различий (p)
Демография			
Средний возраст, лет	55,0 (95% ДИ 44,0–61,4)	62,5 (95% ДИ 54,0–64,0)	0,0692
Пациенты старше 60 лет, абс. (%)	115 (12,9)	461 (16)	0,0287
Мужчины, абс. (%)	413 (46,7)	1292 (44,9)	0,3543
Женщины, абс. (%)	472 (53,3)	1587 (55,1)	
Коморбидность, абс. (%)			
Избыточная масса тела и ожирение	646 (73)	2188 (76)	0,0747
СД 2	230 (26)	633 (22)	0,0153
АГ	681 (77)	2274 (79)	0,2065
ИБС	415 (47)	1410 (49)	0,2818
Цереброваскулярная патология	168 (19)	631 (22)	0,0667
ХОБЛ	45 (5,1)	149 (5,2)	0,5285
ХЗП	142 (16,1)	490 (17)	0,5372

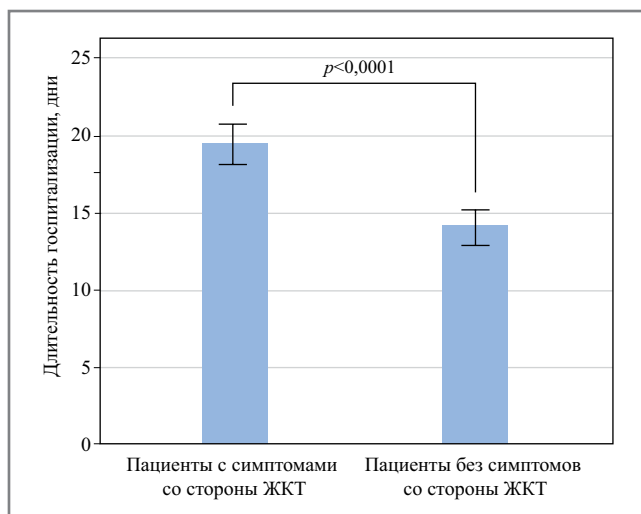


Рис. 7. Средняя длительность госпитализации в исследуемых группах.

Fig. 7. Average duration of hospitalization in the study groups.

2,7364; $p=0,0364$). Помимо этого, наличие симптоматики со стороны ЖКТ детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в ОРИТ (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития ОРДС (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), а также необходимость в проведении искусственной вентиляции легких – ИВЛ (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$); **рис. 8.**

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее из-за инфицирования вирусом SARS-CoV-2, которое наиболее часто может осложняться развитием вирусной пневмонии, способной индуцировать формирование ОРДС и острой дыхательной недостаточности [21, 22]. Согласно данным Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University, США) на 17.05.2021 кумулятивное количество подтвержденных случаев COVID-19 в мире составляет более 164 млн, а количество летальных исходов превышает 3,39 млн человек [5]. Заболевание в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у некоторых пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [1, 23, 24]. Релевантность раннего выявления симптоматики со стороны ЖКТ у пациентов с COVID-19 подчеркивается первыми сообщениями, опубликованными весной-летом 2020 г., в которых авторы продемонстрировали, что у лиц с данными проявлениями отмечается худший прогноз заболевания [25, 26]. Более того, в настоящий момент в двух независимых метааналитических работах также было показано, что у лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечается повышенный риск критических осложнений заболевания и смерти [19, 20].

Нами было проведено собственное одноцентровое ретроспективное исследование, целью которого явилась оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19. В крупной когорте из 3764 пациентов было показано, что частота гастроэнтерологических проявлений достаточно высока и составляет 23,51%. Данный показатель достаточно близок к последней метааналитической работе, где распространенность симптомов со стороны

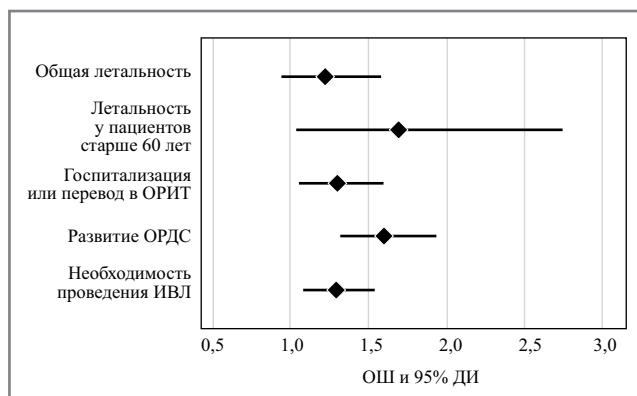


Рис. 8. Риск развития неблагоприятных и летальных исходов у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями COVID-19.

Fig. 8. Risk of adverse and fatal outcomes in patients with COVID-19 gastroenterological manifestations.

ЖКТ у пациентов с COVID-19 составила 20,3% (95% ДИ 16,6–23,9%) [20]. Вместе с тем в некоторых когортах частота регистрации таких проявлений достигает 39,6% (Китай) и 61,3% (США) [27, 28]. В нашей работе было показано, что наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ были диарея (15,0412%, 95% ДИ 13,8985–16,1839), затем тошнота (11,7459%, 95% ДИ 10,7168–12,7751), абдоминальная боль (6,8828%, 95% ДИ 6,0736–7,6920) и рвота (1,9134%, 95% ДИ 1,4755–2,3513). Полученные данные во многом близки к структуре гастроэнтерологических проявлений, продемонстрированной в крупном метаанализе: диарея (13,20%, 95% ДИ 11,50–14,90), тошнота (10,30%, 95% ДИ 8,00–12,60), рвота (6,30%, 95% ДИ 5,05–7,55), абдоминальная боль (5,60%, 95% ДИ 3,95–7,25) [20]. В целом стоит отметить, что существует крайняя гетерогенность между результатами отдельных исследований из разных регионов мира, что связано с методологическими трудностями и отсутствием унифицированных дефиниций и критериев гастроэнтерологических проявлений COVID-19.

В нашей работе было показано, что пациенты с жалобами со стороны ЖКТ, как правило, моложе ($p=0,0692$), а процент пациентов пожилого и старческого возраста в группе лиц с гастроэнтерологическими проявлениями оказался достовернее ниже ($p=0,0287$). Подобная тенденция была показана в одной когортной работе, выполненной в США, однако также лишь приблизившись к границе достоверности различий ($p=0,06$) [29]. В целом это может объясняться объективными трудностями в исключении функциональных заболеваний ЖКТ у пациентов с COVID-19. Именно для этой группы патологий характерно поражение лиц молодого возраста, тогда как в условиях самоизоляции, локдауна, социального дистанцирования и повышенной тревожности, характерных для пандемии COVID-19, нередко отмечается дебют или ухудшение течения функциональных заболеваний ЖКТ [30].

Достоверных различий между группами по частоте коморбидных расстройств выявлено не было, не считая того, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями значимо чаще выявлялся СД 2 ($p=0,0153$). Аналогичные данные были выявлены в крупной североамериканской когорте пациентов (921 пациент с COVID-19), показавшей, что частота СД у пациентов с симптомами со стороны ЖКТ почти на 15% выше, чем у лиц без рассматриваемой симптоматики ($p<0,001$) [31, 32]. Данная находка может

объясняться гетерогенными нарушениями функции ЖКТ, которые нередко наблюдаются у пациентов с СД 2, что обусловлено диабетической нейропатией, гипергликемией и рядом других механизмов [33, 34].

Наша работа продемонстрировала достоверную связь между наличием гастроэнтерологической симптоматики и риском неблагоприятных критических и смертельных исходов COVID-19. Так, симптоматика со стороны ЖКТ детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в ОРИТ (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития ОРДС (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), необходимость в проведении ИВЛ (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$), а также повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–2,7364; $p=0,0364$). Подобные результаты соответствуют данным иностранных коллег, полученным в крупных когортах из США и Китая, а также продемонстрированным в метааналитических работах [19, 20, 31, 32, 35]. Механизмы ассоциации между наличием гастроэнтерологической симптоматики и риском неблагоприятных исходов не до конца ясны. Учитывая, что диарея является преобладающим симптомом со стороны ЖКТ, о чем свидетельствует целый ряд работ, можно предположить, что какая-то часть из них непосредственно связана с водно-электролитными нарушениями, что особенно релевантно для пациентов пожилого и старческого возраста [15, 29]. Помимо этого, достоверно чаще регистрируемый СД в группе с жалобами со стороны ЖКТ также, по-видимому, вносит свой вклад в повышенный риск неблагоприятных исходов. В недавнем метаанализе X. Li и соавт. (2021 г.), обобщившем результаты 41 исследования ($n=21\,060$), было показано, что СД являлся предиктором тяжелого течения COVID-19 (ОШ 2,40, 95% ДИ 1,98–2,91) [36]. Аналогично в другой метааналитической работе также было выявлено, что СД является фактором риска неблагоприятного течения заболевания (ОШ 3,27, 95% ДИ 2,24–4,79) и смерти (ОШ 2,60,

95% ДИ 2,03–3,34) [37]. Анализируя результаты нашего исследования и данные иностранных авторов можно сделать вывод, что сочетание таких факторов риска, как пожилой возраст, СД и гастроэнтерологическая симптоматика, мультиплицируют риск критических состояний и летальности, ассоциированной с COVID-19.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование представляет собой анализ одной из наиболее крупных когорт пациентов с COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ. В целом показано, что гастроэнтерологическая симптоматика выявляется примерно у каждого четвертого больного, инфицированного вирусом SARS-CoV-2. Симптомы со стороны ЖКТ мультиплицируют риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19, что подчеркивает особую релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики у таких больных и ее адекватной коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Благодарность. Авторы выражают благодарность уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» за самоотверженный труд в борьбе с пандемией и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Gratitude. The authors express their gratitude to our distinguished colleagues from the Clinical Center COVID-19 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov” for the selfless work in the fight against the pandemic and for the assistance provided in the conduct of this study.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ХЗП – хроническое заболевание почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI:10.1056/NEJMoa2001017
3. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217-20. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000270
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accessed: 24.05.2021.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
7. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-8. DOI:10.1111/jgh.15047
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8. DOI:10.1126/science.abb2762
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11
11. Taka E, Yilmaz SZ, Golcuk M, et al. Critical Interactions Between the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and the Human ACE2 Receptor. *J Phys Chem B*. 2021. DOI:10.1021/acs.jpcc.1c02048

12. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548-51. DOI:10.1002/jmv.25722
13. Carcaterra M, Caruso C. Alveolar epithelial cell type II as main target of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 development via NF-Kb pathway deregulation: A physio-pathological theory. *Med Hypotheses.* 2021;146:110412. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110412
14. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000319
15. Su S, Shen J, Zhu L, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820934626. DOI:10.1177/1756284820934626
16. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-51. DOI:10.1111/apt.15731
17. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
18. Mandal A, Konala VM, Adapa S, et al. Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications. *Cureus.* 2020;12(6):e8750. DOI:10.7759/cureus.8750
19. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
20. Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol.* 2021;93(5):2740-68. DOI:10.1002/jmv.26836
21. Cruz VMA, Santos E, Cervantes MA, Juárez LM. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp (Barc).* 2021;221(1):55-61. DOI:10.1016/j.rceng.2020.03.001
22. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138577
23. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(15):12-6 [Bordin DS, Kiryukova MA, Shengelia MI, Kolbasnikov SV. COVID-19 infection and digestive organs. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(15):12-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16
24. Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И., и др. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(30):44-9 [Shengelia MI, Ivanova VA, Vechorko VI, et al. Gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(30):44-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-44-49
25. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
26. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-73. DOI:10.14309/ajg.0000000000000620
27. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. DOI:10.1111/all.14238
28. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765-7.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.045
29. Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis.* 2020;38(5):373-9. DOI:10.1159/000509774
30. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, et al. Impacts of the COVID2019 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Apopulation-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;10.1111/jgh.15346. DOI:10.1111/jgh.15346
31. Bishehsari F, Adnan D, Deshmukh A, et al. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes From COVID-19 Infection. *J Clin Gastroenterol.* 2021. DOI:10.1097/MCG.0000000000001513
32. Adnan D, Deshmukh A, Khan SR, et al. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes of COVID-19 Infection. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:S685-S686. DOI:10.14309/01.ajg.0000707480.23480.66
33. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(4):567-72. DOI:10.17219/acem/67961
34. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019;51(3):263-71.
35. Chen R, Yu YL, Li W, et al. Gastrointestinal Symptoms Associated With Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:608259. DOI:10.3389/fmed.2020.608259
36. Li X, Zhong X, Wang Y, et al. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250602. DOI:10.1371/journal.pone.0250602
37. Du P, Li D, Wang A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated with Severity and Death in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021;2021:6660930. DOI:10.1155/2021/6660930

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для купирования головной боли напряжения

Е.В. Ших[✉], Е.Д. Хайтович, А.В. Перков

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

Аннотация

В статье рассмотрены клинико-фармакологические подходы к выбору препарата с оптимальным профилем эффективности/безопасности, обеспечивающим необходимый анальгетический эффект требуемой продолжительности при головной боли напряжения.

Цель. Провести сравнительный анализ фармакодинамических и фармакокинетических параметров ибупрофена и парацетамола в составе фиксированной комбинации и в виде монотерапии при головной боли напряжения.

Материалы и методы. Сравнительный тест кинетики растворения; Сравнительный анализ фармакокинетических параметров по базе данных PubMed/MEDLINE.

Результаты. Медиана $T_{\max}$ ибупрофена 75 мин при применении в составе фиксированной комбинации и при монотерапии. Медиана $T_{\max}$ парацетамола 30 мин для фиксированной комбинации и 40 мин для монотерапии. У пациентов, получавших фиксированную комбинацию, концентрация ибупрофена в плазме крови через 10 мин – 6,64 мкг/мл⁻¹; через 20 мин – 16,81 мкг/мл⁻¹, в то время как при приеме в той же дозе в виде монотерапии соответственно 0,58 и 9,00 мкг/мл⁻¹. Средние концентрации парацетамола в плазме крови через 10 и 20 мин у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, составили 5,43 и 14,54 мкг/мл⁻¹ соответственно по сравнению со значениями 0,33 и 9,19 мкг/мл⁻¹ для монотерапии парацетамолом. Тест кинетики растворения препарата Парацетолгин: через 5 мин в раствор в системе с pH 1,2 перешло 20% парацетамола; в системе с pH 4,5 – 36,4%; в системе с pH 6,8 – 33,5%; через 10 мин соответственно 68,5, 98,0 и 89,6%. Через 15 мин во всех системах отмечено практически полное растворение: соответственно 98,5, 98,8 и 100,5%.

Обсуждение. Применение фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола дает возможность усилить анальгетический эффект в результате аддитивного действия за счет центральных механизмов. В фиксированной комбинации с ибупрофеном существенно повышается скорость растворения и всасывания парацетамола, что обеспечивает более быстрое начало анальгезии.

Заключение. Фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола обеспечивает более быструю и выраженную анальгезию при сравнительно более низкой дозе каждого анальгетика.

Ключевые слова: ибупрофен, парацетамол, фиксированная комбинация, головная боль напряжения

Для цитирования: Ших Е.В., Хайтович Е.Д., Перков А.В. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для купирования головной боли напряжения. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 862–868. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200920

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for a tension-type headache relief

Evgeniya V. Shikh[✉], Evgeniy D. Khaytovich, Aleksandr V. Perkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article goes to describe clinical and pharmacological approaches to choosing a drug with an optimal efficacy/safety profile, providing the necessary analgesic effect in tension-type headache. TRPV1 brain receptors are considered the main action point of the mediator.

Aim. The purpose of this study is a comparative analysis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of ibuprofen and paracetamol as a part of fixed dose combination and as monotherapy in tension – type headaches.

Materials and methods. Comparative dissolution kinetics test; Comparative analysis of pharmacokinetic parameters using the PubMed/MEDLINE database.

Results. The median $T_{\max}$ of ibuprofen as a part of a fixed-dose combination and as a monotherapy is 75 minutes. The median $T_{\max}$ of paracetamol is 30 min when taken in a fixed dose combination and 40 min as a monotherapy. In patients who received the fixed dose combination, the concentration of ibuprofen in the blood plasma after 10 minutes – 6.64 µg/ml⁻¹; after 20 minutes – 16.81 µg/ml⁻¹, while when taken in the same dose in as a monotherapy, respectively, 0.58 and 9.00 µg/ml⁻¹. The mean plasma concentrations of paracetamol after 10 and 20 minutes in patients receiving the fixed combination were 5.43 and 14.54 µg/ml⁻¹, respectively, compared with 0.33 and 9.19 µg/ml⁻¹ for paracetamol as monotherapy. dissolution kinetics test of the Paracytolgin: after 5 minutes, 20% of paracetamol passed into the solution in a system with a pH of 1.2; in a system with a pH of 4.5 – 36.4%; in a system with a pH of 6.8 – 33.5%; after 10 minutes, respectively 68.5, 98.0 and 89.6%. After 15 minutes, almost complete dissolution was noted in all systems: 98.5, 98.8 and 100.5%, respectively.

Discussion. The combination of ibuprofen and paracetamol makes it possible to enhance the analgesic effect as a result of additive action by the help of central mechanisms. The fixed dose combination of ibuprofen and paracetamol significantly increases the rate of absorption of paracetamol, which has potential therapeutic benefits in terms of a faster analgesia's onset.

Информация об авторах / Information about the authors

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(910)417-17-18; e-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Хайтович Евгений Дмитриевич – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, врач – клинический фармаколог. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Перков Александр Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5896-1419

✉Evgeniya V. Shikh. E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Evgeniy D. Khaytovich. ORCID: 0000-0003-2629-9250

Aleksandr V. Perkov. ORCID: 0000-0001-5896-1419

Conclusion. The fixed dose combination of ibuprofen and paracetamol provides faster and long-term anaesthesia with a comparatively lower dosage of each analgesic.

Keywords: ibuprofen, paracetamol, fixed dose combination, tension-type headache

For citation: Shikh EV, Khaytovich ED, Perkov AV. Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for a tension-type headache relief. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 862–868. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200920

Согласно данным статистики более 90% населения на протяжении жизни ощущали головную боль (ГБ) [1], в течение года 46% взрослого населения переносят приступ ГБ [2]. Наиболее часто встречается ГБ напряжения (ГБН) [3].

Поскольку ГБ достаточно редко представляет опасность для жизни, интенсивность обычно бывает легкой или умеренной, люди часто занимаются самолечением и не обращаются за помощью в медицинские учреждения [4], что приводит к занижению статистических данных.

ГБН относится к группе первичных ГБ и наблюдается почти у 1/3 страдающих ГБ. Большое число людей, испытывающих ГБ различного генеза, ложится серьезным бременем на систему здравоохранения. Люди с симптомами ГБН чаще пропускают работу, чем люди без ГБ [5]. Наблюдается значительная потеря производительности труда среди этой группы населения [6].

Согласно данным систематического анализа Global Burden of Disease Study, охватившего 195 стран и регионов, в 2016 г. ГБ беспокоила почти 3 млрд человек. Из них у 1,89 млрд диагностирована ГБН, а у 1,04 млрд – мигрень [7]. В 2018 г. в России ГБ выявлена у 62% населения [8].

В связи с изложенным актуальным представляется рассмотрение клинико-фармакологических подходов к выбору препарата с оптимальным профилем эффективности/безопасность, обеспечивающим необходимый анальгетический эффект требуемой продолжительности при ГБН.

Парацетамол

Механизм действия

Парацетамол неизбирательно блокирует циклооксигеназы (ЦОГ), преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, именно этим объясняется практически полное отсутствие значимого противовоспалительного эффекта у парацетамола. Препарат обладает минимальной противовоспалительной активностью, что подразумевает иной способ действия, чем у нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9, 10].

Отсутствие влияния на синтез простагландинов (ПГ) в периферических тканях обуславливает отсутствие отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка Na^+ и воды) и повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11].

Парацетамол оказывает центральное обезболивающее действие, которое опосредуется активацией нисходящих серотонинергических путей. Споры ведутся о его первичном месте действия, которым может быть ингибирование синтеза ПГ и/или действие через активный метаболит, влияющий на каннабиноидные рецепторы. PGH_2 -синтетаза – фермент, ответственный за метаболизм арахидоновой кислоты до нестабильного PGH_2 , основными формами которого являются конститутивный PGHS-1 и индуцибельный PGHS-2. PGHS состоит из двух сайтов: сайта ЦОГ и сайта пероксидазы. Превращение арахидоновой кислоты в PGG_2 зависит от радикала тирозина-385 на участке ЦОГ. Образование катион-радикала феррил-протопорфирина IX

из восстановителя Fe^{3+} на участке пероксидазы необходимо для превращения тирозина-385 в его радикальную форму. Парацетамол действует как восстанавливающий косубстрат на сайте пероксидазы и снижает доступность радикал-катиона протопорфирина IX феррила.

Особенностью парацетамола является то, что его основной метаболит *p*-аминофенол легко проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в AM404 под действием гидролазы амидов жирных кислот [12]. Именно AM404 является наиболее важным медиатором анальгезии, вызванной метаболитом парацетамола. AM404 действует как на рецепторы CB_1 [13], так и на рецепторы TRPV_1 , которые в головном мозге отвечают за модуляцию интенсивности боли. Примерами активаторов TRPV_1 являются каннабидиол (основной не вызывающий привыкания компонент каннабиса), который ведет к анальгезии за счет активации рецептора TRPV_1 в дорсальном ядре шва [14], и дипирон – жаропонижающий и неопиоидный анальгетик, вызывающий обезболивание путем воздействия на рецепторы TRPV_1 и CB_1 в вентромедиальном ядре спинного мозга [15]. AM404, активируя рецептор TRPV_1 , продуцирует наружные токи, которые измеряли при помощи фиксации потенциалов целых клеток, а также действует как частичный агонист в нейронах тройничного нерва [16, 17]. Более того, интрацеребровентрикулярная инъекция AM404 вызывала обезболивание при проведении формалинового теста [18]. Таким образом, TRPV_1 -рецепторы головного мозга считаются основной точкой воздействия медиатора анальгезии AM404, который является продуктом метаболизма парацетамола и причиной длительного «центрального» его эффекта, а также эффективности именно при ГБ.

Передача нервных импульсов от афферентных волокон к нейронам спинного мозга, транслирующим сигналы в головной мозг, регулируется «спинальным воротным механизмом» – системой нейронов желатинозной субстанции. Нейроны SG модулируют ноцицептивную передачу через первичные афферентные Aδ- и C-волокна [19]. Рецепторы TRPV_1 и CB_1 в большом количестве присутствуют в заднем роге серого вещества спинного мозга [20]. Следовательно, существует вероятность того, что помимо своего действия в головном мозге парацетамол и/или его метаболит AM404 также вызывают анальгезию посредством прямой активации рецепторов TRPV_1 и/или CB_1 в спинном мозге. Ряд исследований продемонстрировал, что AM404 снижает нейрональную c-Fos-положительную иммунореактивность, вызванную небезопасной стимуляцией спинного мозга на модели нейропатической или воспалительной боли у крыс, и эти реакции ингибируются антагонистами рецепторов TRPV_1 или CB_1 [21]. Однако точные механизмы анальгетического эффекта парацетамола и/или его метаболита AM404 на уровне спинного мозга до сих пор неизвестны, поскольку в предыдущих исследованиях не изучалась синоптическая передача на клеточном уровне.

Фармакокинетика. После приема внутрь парацетамол быстро абсорбируется из ЖКТ, преимущественно в тонкой кишке, в основном путем пассивного транспорта. Связь с белками плазмы – от 10 до 25%. Величина C_{max} (максимальная концентрация в плазме) – 5–20 мкг/мл. Время дости-

жения максимальной концентрации (TC_{max}) – 10–60 мин. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 90–95% парацетамола метаболизируется в печени с образованием неактивных конъюгатов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 2–3 ч. Выводится почками преимущественно в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов (менее 5% – в неизмененном виде). В грудное молоко проникает менее 1% от принятой дозы парацетамола.

Ибупрофен

Ибупрофен – производное пропионовой кислоты, обладающее обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. Ибупрофен разработан в 1960-х годах и широко используется во всем мире для снятия боли и воспаления как при острых, так и при хронических состояниях. Максимальная суточная доза для взрослых – 1200 мг; под наблюдением врача можно принимать до 3200 мг в день в разделенных дозах, хотя обычно назначаемая доза не превышает 2400 мг. Известно, что соли ибупрофена (аргинин, лизин, натрий) и некоторые другие быстродействующие препараты более эффективны, чем стандартные кислотные препараты при лечении острой послеоперационной боли, в основном из-за более быстрого всасывания и более высокой абсорбции, что создает в плазме крови более высокие концентрации [22].

Ибупрофен широко используется для лечения артрита, зубной боли, менструальных спазмов и множества других состояний с острой болью. Стандартная рекомендуемая доза для взрослых при острой боли составляет 400 мг до 3 раз в день. Ибупрофен является препаратом первого ряда для купирования ГБН [23]. Вероятность успеха при лечении острой мигрени при приеме 400 мг ибупрофена аналогична таковой для некоторых триптанов [24]. Ибупрофен – широко используемый обезболивающий препарат, отпускаемый без рецепта в большинстве стран мира.

Механизм действия ибупрофена, производного пропионовой кислоты из группы НПВП, обусловлен ингибированием синтеза ПГ – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции. Неизбирательно блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вследствие чего тормозит синтез ПГ. Оказывает быстрое направленное обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика. Абсорбция ибупрофена высокая, он быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. TC_{max} после приема внутрь – около 1–2 ч. Связь с белками плазмы крови – более 90%. $T_{1/2}$ – около 2 ч. Подвергается метаболизму. Свыше 90% выводится почками (в неизменном виде не более 1%) и в меньшей степени с желчью в виде метаболитов и их конъюгатов.

Выбор оптимальной дозы в 400 мг определен на основе результатов ряда клинических исследований. Выявлена положительная зависимость доза–ответ для ибупрофена в результате исследования с применением доз 50, 100, 200 и 400 мг. Несмотря на то что значительное облегчение боли наблюдалось после приема ибупрофена в дозе 50 мг, ибупрофен в дозе 400 мг обеспечил максимальное облегчение боли и наибольшую продолжительность обезболивающего эффекта [25].

При изучении выраженности и длительности анальгезирующего эффекта при однократном приеме в диапазоне доз от 50 до 400 мг определена наименьшая клинически эффективная разовая доза – 200 мг. Длительность обезболивающего действия в этом случае составляет от 4 до 6 ч. Применение ибупрофена в разовой дозе 400 мг обеспечи-

вало более выраженный обезболивающий эффект длительностью в 6 ч и более, а также оптимальный профиль безопасности [26].

С целью определения максимально эффективной дозы перорального ибупрофена для лечения приступа ГБН проведен комплексный анализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Для купирования болевого приступа 127 пациентов получили ибупрофен в дозе 200 мг, 892 – 400 мг, 230 – быстродействующий ибупрофен в дозе 400 мг, 733 человека – плацебо. По результатам данного анализа ибупрофен в дозе 400 мг продемонстрировал лучший анальгезирующий эффект в виде отсутствия боли через 2 ч у пациентов с ГБН с умеренной или сильной болью в начале приступа [27].

Препаратом первого выбора при ГБН может считаться ибупрофен в дозе 400 мг, который соответствует требованиям по эффективности и безопасности, предъявляемым Международным обществом головной боли (International Headache Society – IHS) [28]. В качестве критерия эффективности обозначается исчезновение боли в течение 2 ч. Такой исход зарегистрирован в исследовании Н.-С. Diener и соавт. у 23 из 100 человек, принимавших ибупрофен в дозировке 400 мг, и 16 из 100 человек, принимавших плацебо [29]. Результат является статистически значимым. IHS также предлагает ряд других результатов, подтверждающих эффективность данной дозировки. При анализе безопасности приема ибупрофена в дозе 400 мг показано, что спектр нежелательных явлений и их частота (4%) сопоставимы с результатами, полученными в контрольной группе при приеме плацебо. Серьезных нежелательных явлений не выявлено [27].

Комбинация ибупрофен + парацетамол

В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность комбинации парацетамола и ибупрофена при различных состояниях острой боли, включая послеоперационную боль, дисменорею и скелетно-мышечную боль.

В Кокрановском обзоре проведена оценка эффективности однократного приема парацетамола и ибупрофена в различных комбинациях доз после удаления зуба мудрости.

Включенные исследования объединили данные 508 участников для сравнения ибупрофена 200 мг + парацетамола 500 мг с плацебо, 543 участников для сравнения ибупрофена 400 мг + парацетамола 1000 мг с плацебо и 359 участников для сравнения ибупрофена 400 мг + парацетамола 1000 мг с ибупрофеном 400 мг в монотерапии. Доля участников, достигших как минимум 50% от максимального облегчения боли в течение 6 ч, составила 69% при приеме 200 мг ибупрофена + 500 мг парацетамола, 73% при приеме 400 мг ибупрофена + 1000 мг парацетамола и 7% при приеме плацебо. Для ибупрофена 400 мг в монотерапии доля участников, достигших как минимум 50% от максимального облегчения боли, составляла 52%. Авторы пришли к выводу, что комбинации парацетамола/ибупрофена обеспечивают лучшее обезболивание, чем та же доза любого из препаратов по отдельности, при этом меньшее число пациентов, принимающих комбинацию, нуждаются в экстренной анальгезии после экстракции зуба или испытывают побочные эффекты [30].

Сравнительные исследования показывают, что комбинации парацетамола/ибупрофена обеспечивают такое же облегчение при острой боли, как и анальгетики на основе кодеина, с улучшенной переносимостью. В рандомизированное двойное слепое исследование включены пациенты, перенесшие контролируемое краевое иссечение и реконструкцию

по поводу рака кожи головы и шеи. Пациенты делились на 3 группы: получавшие 1000 мг парацетамола, 1000 мг парацетамола + 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола + 30 мг кодеина. Пациенты оценивали свою боль по визуальной аналоговой шкале через 0, 2, 4, 8 и 12 ч после операции и регистрировали побочные эффекты, связанные с приемом препаратов. Группа пациентов, получавших парацетамол + ибупрофен, имела самые низкие оценки боли (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем/непосредственно перед операцией) во всех временных интервалах. Осложнения в данной группе были значительно ниже, чем в группе парацетамол + кодеин [31]. Все эти данные говорят о том, что парацетамол/ибупрофен может быть предложением в качестве альтернативы доступным в настоящее время кодеинсодержащим анальгетикам у пациентов, способных переносить НПВП.

В обзоре R. Мооре и соавт. проанализирована эффективность однократного приема парацетамола и ибупрофена в различных комбинациях доз при острой послеоперационной боли после удаления зуба мудрости ($n=1647$) [22]. Согласно результатам исследования при применении ибупрофена в дозе 400 мг в виде монотерапии, доля участников, достигших максимального облегчения боли не менее чем на 50% за 6 ч, составила 52%, при комбинации с парацетамолом (1000 мг) – от 71 до 73%, в то время как результат, полученный при применении плацебо, – от 7 до 11%. Результаты подтверждают, что при некоторых типах боли комбинация парацетамола с НПВП может обеспечить лучшее обезболивание, чем применение одного ибупрофена.

В другом исследовании 234 пациента, преимущественно женщины (74,4% [174/234]), рандомизированы для лечения и включены в популяцию исследования [32]. Средний возраст составлял 20,8 года, масса тела – 69,1 кг. В группе, получавшей комбинацию препаратов ибупрофен 400 мг/парацетамол 1000 мг, наблюдались значительно лучшие средние баллы по эффективности в сравнении с пациентами из группы получающих ибупрофен в монотерапии ($p<0,001$), парацетамол в монотерапии ($p<0,001$) и комбинацию ибупрофен 200 мг/парацетамол 500 мг ($p=0,02$). Группа, принимавшая 200 мг ибупрофена/500 мг парацетамола, достигла значительно лучших средних показателей, чем группа, получавшая парацетамол в монотерапии ($p=0,03$), но худших в сравнении с группой, получавшей ибупрофен в качестве монотерапии ($p=NS$). Парные сравнения обнаружили статистически значимые различия в пользу всех активных методов лечения по сравнению с плацебо практически для всех конечных точек эффективности, тем самым поддерживая чувствительность анализа. Нежелательные явления были одинаковыми при разных видах лечения; наиболее частые: тошнота (26,1% [61/234]), рвота (18,8% [44/234]), ГБ (10,3% [24/234]) и головокружение (8,1% [19/234]). Авторы исследования пришли к выводу, что одновременное применение ибупрофена и парацетамола, по-видимому, обеспечивает значительно лучшую анальгетическую эффективность по сравнению с ибупрофеном или парацетамолом в отдельности при острой послеоперационной зубной боли у подростков и взрослых.

НПВП, такие как ибупрофен, обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Они подавляют синтез ПГ, ингибируя ЦОГ, представленную в форме ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Их обезболивающее и противовоспалительное действие является следствием ингибирования ЦОГ-2. Несмотря на широкое применение, механизм действия парацетамола еще предстоит полностью определить, хотя предполагается, что имеет место

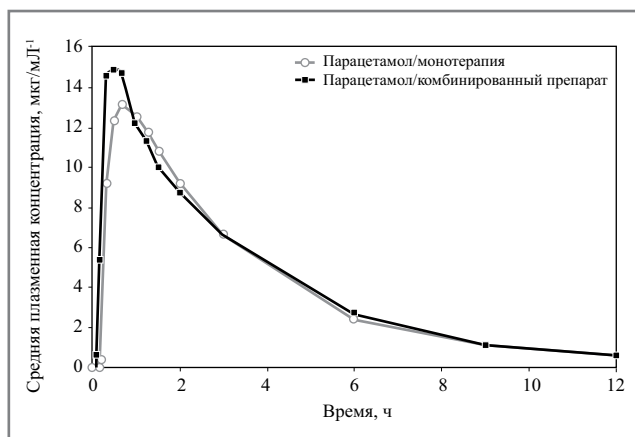


Рис. 1. Кривые зависимости средней плазменной концентрации парацетамола от времени после приема парацетамола в монотерапии и составе комбинированного препарата с фиксированной дозой ибупрофен-парацетамол [10].

Fig. 1. Curves of the dependence of average plasma paracetamol concentration on the time after taking paracetamol as monotherapy or as a part of ibuprofen-paracetamol fixed-dose combination [10].

центрально-опосредованное анальгетическое действие. Комбинация двух анальгетиков с разными механизмами действия дает скорее аддитивный, чем синергетический эффект. Эффективность комбинации при острой боли примерно аналогична сумме эффективности отдельных агентов. Эффект, по-видимому, в первую очередь фармакодинамический, поскольку прием ибупрофена и парацетамола в комбинации не меняет существенно уровень концентрации каждого из препаратов в плазме крови.

Изменение фармакокинетических параметров при применении фиксированной комбинации ибупрофен + парацетамол

Проведенное фармакокинетическое исследование ($n=25$) [10] показало, что одновременное введение ибупрофена и парацетамола в комбинированной таблетке с фиксированной дозой существенно не изменяло скорость и степень абсорбции ибупрофена или степень абсорбции парацетамола по сравнению с применением препаратов, вводимых в той же дозе отдельно. Однако скорость всасывания парацетамола значительно увеличена при применении таблетки с фиксированной комбинацией по сравнению с монопрепаратом парацетамола в той же дозировке. Медиана времени до появления максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) для ибупрофена составила 75 мин как для комбинированной таблетки, так и для монотерапии (табл. 1); медиана T_{max} для парацетамола составила 30 мин для комбинированной таблетки и 40 мин для монотерапии. Таким образом, данное исследование выявило 10-минутное медианное снижение T_{max} для парацетамола при его применении в фиксированной комбинации с ибупрофеном (рис. 1).

Ранее опубликованное исследование фармакокинетических профилей ибупрофена (400 мг) и парацетамола (650 мг) также показало уменьшение T_{max} для парацетамола, вводимого совместно с ибупрофеном (48 мин), по сравнению с монотерапией парацетамолом (54 мин) [33].

Средние концентрации ибупрофена и парацетамола в плазме крови нарастали более быстро после введения

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ибупрофена и парацетамола при однократном приеме в фиксированной комбинации и в виде монотерапии**Table 1. Pharmacokinetic parameters of ibuprofen and paracetamol when taking a single dose as a fixed drug combination or as monotherapy**

	Ибупрофен (в комбинации)	Ибупрофен (монотерапия)	Парацетамол (комбинация)	Парацетамол (монотерапия)
<i>n</i>	25	25	25	25
T_{max} , ч (средняя разница [минуты], 95% ДИ)	1,25* (7,5, -15,0–37,5)	1,25*	0,50* (-15,0, -30,0–0,0)	0,67*
$T_{1/2}$, ч	1,95	1,97	2,83	2,66
C_{max} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	32,04	30,89	18,48	17,49
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/ референс [%], 90% ДИ)	31,46 (104,29, 95,90–113,41)	30,16	17,58 (104,14, 91,32–118,76)	16,88
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	118,32	111,59	51,69	49,47
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/ референс [%], 90% ДИ)	116,51 (107,08, 103,20–111,11)	108,80	50,27 (104,10, 100,08–108,29)	48,29
AUC_{0-inf} , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{hr}$	120,92	114,09	54,49	51,85
Различия средних значений (коэффициент отношения тест/ референс [%], 90% ДИ)	118,82 (106,99, 103,26–110,85)	111,06	52,95 (104,6, 100,56–108,82)	50,62

Примечание. ДИ – доверительный интервал, AUC_{0-t} – площадь под кривой, рассчитанная по линейному правилу трапеций до последней измеряемой концентрации в плазме, AUC_{0-inf} – площадь под кривой, рассчитанная по линейному правилу трапеций до последней измеряемой концентрации в плазме с дополнительной площадью, рассчитанной из константы скорости элиминации; *структурная средняя величина.

Таблица 2. Результаты исследования кинетики растворения препарата Парацитолин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг ибупрофена + 325 мг парацетамола [37]**Table 2. Results of a study of Paracytolin dissolution kinetics, film-coated tablets, 400 mg ibuprofen + 325 mg paracetamol [37]**

	Солянокислый буферный раствор pH 1,2		Ацетатный буферный раствор pH 4,5		Фосфатный буферный раствор pH 6,8	
	Количество препарата, перешедшее в раствор, %					
	ибупрофен	парацетамол	ибупрофен	парацетамол	ибупрофен	парацетамол
5 мин	2,0±1,81	20±0,74	6,1±2,55	36,4±0,9	24,6±1,07	33,5±0,99
10 мин	6,0±0,85	68,5±0,67	14,3±1,37	98,0±0,85	77±0,4	89,6±9,77
15 мин	7,5±0,52	98,5±0,53	19,0±0,85	98,8±0,97	103,3±0,65	100,5±1,07
30 мин	8,5±0,51	99,3±0,75	23,6±1,08	98,8±0,94	102,8±0,83	100±0,85

комбинированной таблетки с фиксированной дозой по сравнению с введением соответствующих препаратов в монотерапии.

У пациентов, получавших комбинированную таблетку, концентрация ибупрофена в плазме крови через 10 мин составила 6,64 $\text{мкг}/\text{мЛ}^{-1}$; через 20 мин – 16,81 $\text{мкг}/\text{мЛ}^{-1}$, в то время как при приеме в той же дозе в виде монотерапии соответственно 0,58 и 9,00 $\text{мкг}/\text{мЛ}^{-1}$. Аналогичным образом средние концентрации парацетамола в плазме крови через 10 и 20 мин у пациентов, получавших комбинированную таблетку, составили 5,43 и 14,54 $\text{мкг}/\text{мЛ}^{-1}$ соответственно по сравнению со значениями 0,33 и 9,19 $\text{мкг}/\text{мЛ}^{-1}$ для монотерапии парацетамолом. Таким образом, при приеме парацетамола в составе фиксированной комбинации его концентрация в плазме крови через 10 мин превышала концентрацию при приеме той же дозы в виде монопрепарата в 16,5 раза. Как для ибупрофена, так и для парацетамола выявлена четкая связь между концентрацией в плазме и степенью измеренного анальгетического эффекта. Например,

для достижения значимого снижения боли до умеренных значений после тонзиллэктомии необходима концентрация парацетамола 10 $\text{мг}/\text{л}$ в так называемой эффекторной камере, отражающей концентрацию препарата в месте действия анестетика [34].

Исследователи высказывают предположение о том, что в составе таблетки с фиксированной комбинацией скорость растворения парацетамола повышается, что приводит к ускорению процесса абсорбции. Данные по исследованию кинетики растворения препарата Парацитолин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг ибупрофена + 325 мг парацетамола (табл. 2), проведенному в трех средах, моделирующих основные отделы ЖКТ, в которых происходят высвобождение из лекарственной формы и абсорбция активного вещества (среды со значением pH 1,2; 4,5 и 6,8), подтверждают это предположение и демонстрируют высокую степень растворения парацетамола. Через 5 мин процент парацетамола, перешедшего в раствор, составил в системе с pH 1,2 20%; в системе с

pH 4,5 – 36,4%; в системе с pH 6,8 – 33,5%. Через 10 мин процент парацетамола, перешедшего в раствор в системе с pH 1,2, составил 68,5%, в системах с pH 4,5 – 98,0 и в системе с pH 6,8 – 89,6%. Через 15 мин во всех системах отмечено практически полное растворение парацетамола – соответственно 98,5, 98,8 и 100,5%.

Преимущества комбинации ибупрофен + парацетамол

Анализ данных литературы подтверждает, что оптимальной дозировкой ибупрофена является 400 мг. Именно в этой дозировке демонстрировались максимальная эффективность и продолжительность обезболивания при хорошем профиле безопасности. Комбинирование с парацетамолом дает возможность усилить анальгетический эффект в результате аддитивного действия за счет центральных механизмов. В то же время в комбинированном препарате применяются более низкие дозировки парацетамола, что снижает вероятность возникновения нежелательных эффектов, связанных с приемом данного препарата, включая

гепатотоксичность, окислительный стресс, в том числе в тканях мозга [35].

В фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола существенно повышается скорость всасывания парацетамола, что дает потенциальные терапевтические преимущества в отношении более быстрого начала анальгезии.

Ибупрофен и парацетамол – анальгетические соединения, обычно используемые для лечения легкой и умеренной боли. Для облегчения более сильной боли часто рекомендуется комбинированная анальгезия, так как комбинация анальгетиков с различными механизмами действия потенциально может предложить усиленное обезболивание при сравнительно более низкой дозе каждого анальгетика и соответствующем снижении числа нежелательных эффектов [36].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГБ – головная боль
ГБН – головная боль напряжения
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПГ – простагландин
ЦОГ – циклооксигеназа
 C_{max} – максимальная концентрация в плазме
 $T_{1/2}$ – период полувыведения
 T_{max} – время до появления максимальной концентрации в плазме крови

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steiner TJ, World Headache Alliance. Lifting the burden: The global campaign against headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(4):204-5. DOI:10.1016/S1474-4422(04)00703-3
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007;27(3):193-210. DOI:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Oshinaike O, Ojo O, Okubadejo N, et al. Primary headache disorders at a tertiary health facility in Lagos, Nigeria: prevalence and consultation patterns. *Biomed Res Int.* 2014;2014:782915. DOI:10.1155/2014/782915
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 2001;21(7):774-7. DOI:10.1177/033310240102100708
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(11):1066-73. DOI:10.1093/aje/kwi139
- Cristofolini A, Dalla Serra P, Scherillo G, et al. The prevalence of headache in a population of health care workers and the effects on productivity costs. *Med Lav.* 2008;99(1):8-15. PMID: 18254535
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-76. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
- Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol.* 2018;38(2):182-90. DOI: 10.1055/s-0038-1646946
- Atkinson H, Stanescu I, Beasley, et al. A pharmacokinetic analysis of a novel fixed dose oral combination of paracetamol and ibuprofen, with emphasis on food effect. *J Bioequiv Availab.* 2015;7:150-4. DOI:10.4172/jbb.1000230
- Tanner T, Aspley S, Munn A, et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:10. DOI:10.1186/1472-6904-10-10
- Anderson BJ, Fanzca FJFICM. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia.* 2008;18:915-92. DOI:10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x
- Högestätt ED, Bo Jönsson AG, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31405-12. DOI:10.1074/jbc.M501489200
- Beltramo M, Stella N, Calignano A, et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science.* 1997;277(5329):1094-7. DOI:10.1126/science.277.5329.1094
- De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136-50. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001386
- Maione S, Starowicz K, Cristino L, et al. Functional interaction between TRPV1 and mu-opioid receptors in the descending antinociceptive pathway activates glutamate transmission and induces analgesia. *J Neurophysiology.* 2009;101(5):2411-22. DOI:10.1152/jn.91225.2008
- Roberts LA, MacDonald JC, Connor M. Anandamide is a partial agonist at native vanilloid receptors in acutely isolated mouse trigeminal sensory neurons. *Br J Pharmacol.* 2002;137(4):421-8. DOI:10.1038/sj.bjp.0704904
- Jennings EA, Vaughan CW, Roberts LA, Christie MJ. The actions of anandamide on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro. *J Physiol.* 2003;548:121-9. DOI:10.1113/jphysiol.2002.035063
- Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. TRPV1 in Brain Is Involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *PLoS One.* 2010;5(9):e12748. DOI:10.1371/journal.pone.0012748
- Ohashi N, Sasaki M, Ohashi M, et al. Tranexamic acid evokes pain by modulating neuronal excitability in the spinal dorsal horn. *Sci Rep.* 2015;5:13458. DOI:10.1038/srep13458
- Yang K, Kumamoto E, Furue H, et al. Capsaicin induces a slow inward current which is not mediated by substance P in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *Neuropharmacology.* 2000;39(11):2185-94. DOI:10.1016/S0028-3908(00)00031-9
- Borsani E, Labanca M, Bianchi R, Rodella LF. AM404 decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. *Brain Res.* 2007;1152:87-94. DOI:10.1016/j.brainres.2007.03.071
- Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD008659. DOI:10.1002/14651858.CD008659.pub3

23. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):CD008039. DOI:10.1002/14651858.CD008039.pub3
24. Moore AR, Derry S, Straube S, et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014;155(1):14-21. DOI:10.1016/j.pain.2013.08.013
25. Schou S, Nielsen H, Nattestad A. Analgesic dose-response relationship of ibuprofen 50, 100, 200, and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(5):447-54. DOI:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04452.x
26. Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract (Suppl.)*. 2003;135:13-7. PMID: 12723741
27. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD011474. DOI:10.1002/14651858.CD011474.pub2
28. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *ПМЖ.* 2016;7:411-9 [Akhnadeeva LR, Azimova UE, Karakulova UV, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of tension headache. *Russian Medical Journal.* 2016;7:411-9 (in Russian)].
29. Diener H-C, Messoud A, Ritter S, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia.* 2019;39:687-710. DOI:10.1177/0333102419828967
30. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;Issue 6:CD010210. DOI:10.1002/14651858.CD010210.pub2
31. Snizek PJ, Brodland DG, Zitelli JA. A randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after Mohs surgery and cutaneous reconstruction. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):1007-13. DOI:10.1111/j.1524-4725.2011.02022.x
32. Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, Bandy DP. Comparison of the analgesic efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative dental pain in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, two-center, modified factorial study. *Clin Ther.* 2010;32(5):882-95. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.04.022
33. Wright CE, Antal EJ, Gillespie WR, Albert KS. Ibuprofen and acetaminophen kinetics when taken concurrently. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(5):707-10. DOI:10.1038/clpt.1983.237
34. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology.* 1999;90(2):411-21. DOI:10.1097/00000542-199902000-00014
35. Oksuz E, Yasar S, Erten R, et al. Comparison of effects of high and low dose paracetamol treatment and toxicity on brain and liver in rats. *North Clin Istanb.* 2020;7(6):541-50. DOI:10.14744/nci.2020.54926
36. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(4):257-64. DOI:10.1046/j.1365-2710.2001.00355.x

Статья поступила в редакцию/The article received: 31.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Остеосаркопения при хроническом панкреатите

И.В. Козлова✉, А.П. Быкова

ФГБУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту, клинические особенности и некоторые механизмы развития остеосаркопии у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

Материалы и методы. Проведено исследование случай–контроль на базе городского гастроэнтерологического центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5» в 2015–2018 гг. пациентов с ХП. В исследование включен 161 пациент с ХП, в контрольную группу – 30 здоровых лиц. Пациенты разделены с учетом этиологии ХП: 79 – с токсико-метаболическим ХП, 82 – с билиарнозависимым. Для определения рисков низкоэнергетических переломов 154 пациентам выполнено тестирование Fracture risk assessment tool (FRAX). Наряду со стандартным обследованием 30 пациентам с ХП выполнена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Для оценки состояния скелетной мускулатуры определяли индекс массы тела, выполняли кистевую динамометрию, для оценки физической работоспособности – набор тестов Short Physical Performance Battery (SPPB). Наряду с оценкой традиционных факторов риска остеосаркопии – пол, возраст, состояние репродуктивной функции у женщин, индекс массы тела, функциональное состояние поджелудочной железы – проведен анализ количественного содержания в колонобиоптатах интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Остеопения по данным денситометрии выявлен у 70,0% пациентов с ХП, у 13,3% лиц контрольной группы. Пресаркопия выявлена у 62 (38,5%) пациентов с ХП, саркопия – у 34 (21,1%), в контрольной группе пресаркопии и саркопии не выявлено. Саркопия встречалась статистически значимо чаще при токсико-метаболическом ХП, чем при билиарнозависимом ХП ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$). Выявлены корреляции Т-критерия поясничного отдела позвоночника и ИЛ-6 ($r=-0,29$; $p=0,03$), ИЛ-8 ($r=-0,29$; $p=0,04$). Определены корреляционные связи саркопии и концентрации цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки при ХП (ИЛ-2: $r=0,44$; $p<0,001$; ИЛ-6: $r=0,48$; $p<0,001$; ИЛ-8: $r=0,42$; $p<0,001$).

Заключение. Развитие синдромов остеопении и саркопии при ХП взаимосвязано и ассоциировано как с традиционными факторами риска, так и с повышенной концентрацией цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки.

Ключевые слова: хронический панкреатит, саркопия, остеопения, толстая кишка, цитокины

Для цитирования: Козлова И.В., Быкова А.П. Остеосаркопия при хроническом панкреатите. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 869–875. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200971

ORIGINAL ARTICLE

Osteosarcopenia in chronic pancreatitis

Irina V. Kozlova✉, Anna P. Bykova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Aim. To determine clinical features and some mechanisms of osteosarcopenia development in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. A case–control study was conducted on the basis of the Saratov State Clinical Hospital 5 in 2015–2018 of patients with CP. In a study of 161 patients with CP included, the control group – 30 healthy individuals. Patients were divided into groups according to the etiology of CP: 79 – with toxic-metabolic CP, 82 – with biliary CP. To determine the risks of low-energy fractures, 154 patients were tested with the “Fracture risk assessment tool” (FRAX). Along with the standard examination, 30 patients with CP dual-energy X-ray absorptiometry was performed. To assess the state of skeletal muscles, body mass index was determined, hand-held dynamometry was performed, and a set of Short Physical Performance Battery (SPPB) tests was used. Along with the assessment of traditional risk factors for osteosarcopenia – gender, age, state of reproductive function in women, body mass index, functional state of the pancreas (pancreas) – the quantitative content of interleukins (IL)-2, 6, 8 in in colonic biopsies was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Bone disorders, according to densitometry, was detected in 70.0% of patients with CP, in 13.3% of the control group. Presarcopenia was detected in 62 (38.5%) patients with CP, sarcopenia – in 34 (21.1%), in the control group presarcopenia and sarcopenia were not detected. Sarcopenia was statistically significantly more common in toxic-metabolic CP than in biliary CP ($\chi^2=11.6$; $p<0.001$). Correlations of the lumbar spine T-score and IL-6 ($r=-0.29$; $p=0.03$), IL-8 ($r=-0.29$; $p=0.04$) were revealed. Correlations between sarcopenia and the concentration of cytokines in the in the colon mucosa in CP were determined (IL-2: $r=0.44$; $p<0.001$; IL-6: $r=0.48$; $p<0.001$; IL-8: $r=0.42$; $p<0.001$).

Conclusion. The development of osteopenia and sarcopenia syndromes in CP is interrelated and associated with both traditional risk factors and an increased concentration of cytokines in the in the colon mucosa.

Keywords: chronic pancreatitis, sarcopenia, osteopenia, colon, cytokines

For citation: Kozlova IV, Bykova AP. Osteosarcopenia in chronic pancreatitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 869–875. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200971

Хронический панкреатит (ХП) – это хроническое фибровоспалительное заболевание, приводящее к необратимым структурным и функциональным изменениям поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2]. Отмечается рост заболеваемости ХП в мире, все чаще заболевают лица трудоспособного возраста, растут число госпитализаций и инвалидизация пациентов [3, 4].

К системным проявлениям ХП, ухудшающим качество и влияющим на продолжительность жизни при ХП, относят истощение костной и мышечной ткани [5–7]. Пациенты

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Козлова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии гастроэнтерологии и пульмонологии. Тел.: +7(927)277-09-01; e-mail: kozlova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5056-4504

Быкова Анна Павловна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии. ORCID: 0000-0002-9421-5146

✉ Irina V. Kozlova. E-mail: kozlova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5056-4504

Anna P. Bykova. ORCID: 0000-0002-9421-5146

с ХП имеют риск развития остеопении и, как следствие, низкоэнергетических переломов [7]. Частота остеопении состояний при ХП достигает 65% [8]. Распространенность саркопении при ХП остается малоизученной, согласно данным ряда публикаций составляет от 20 до 52% [6, 9].

К изученным причинам остеосаркопении при ХП относят прогрессирующую функциональную недостаточность ПЖ, ограничительные режимы питания, привычные интоксикации, возраст [10, 11]. Вместе с тем истощение костно-мышечного аппарата далеко не всегда ассоциировано с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВСНПЖ) [6, 8]. Некоторые триггеры и особенности остеосаркопении при ХП остаются малоизученными. При ХП развивается системное воспаление, которое может влиять на развитие остеосаркопении [12–14]. Одним из маркеров системного воспаления являются цитокины, которые могут накапливаться в очаге воспаления [15]. При этом определение цитокинов в сыворотке крови имеет ряд ограничений в связи с их коротким периодом жизни, а также возможным связыванием с ингибиторными молекулами, что сказывается на получаемых результатах [15]. Нами ранее определена связь концентраций тканевых цитокинов из колонобиоптатов с функциональным состоянием ПЖ и течением ХП [16]. Отсутствуют данные о связи саркопении и остеопении с содержанием цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК).

Материалы и методы

За период с 2015 по 2018 г. на базе медицинского гастроэнтерологического центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №5» г. Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского») выполнено моноцентровое проспективное исследование «случай–контроль», в которое включен 161 пациент с ХП. При постановке диагноза ХП использовались этиологическая классификация TIGAR-O (2001 г.) [17], а также классификация В.Т. Ивашкина (1991 г.) [18].

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХП с симптомами абдоминальной боли и кишечной дисфункции, подобными синдрому раздраженного кишечника, возраст от 18 до 70 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны в фазе обострения; целиакия, воспалительные заболевания кишечника, микроскопический колит, дивертикулярная болезнь; хронические заболевания печени в период клинко-биохимической активности; опухоли различной локализации; хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации; эндокринная патология (гипер- и гипопаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет – СД 1-го типа); прием слабительных, антидиарейных средств, антибиотиков в течение 8 нед до включения в исследование; прием лекарственных средств, влияющих на костный метаболизм: стероидные гормоны, препараты тироксина, антиконвульсанты; отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 79 мужчин, 82 женщины, средний возраст участников – 51,4±6,54 года. У женщин учитывали состояние репродуктивной функции: сохранная репродуктивная функция у 48 (58,5%) пациенток, менопауза – у 34 (41,5%). С учетом этиологии пациенты разделены на 2 группы: 79 – с токсико-метаболическим ХП, 82 – с билиарнозависимым ХП. По состоянию внешнесекреторной функции пациенты разделены на группы: сохраненная функция внешней секреции ПЖ ($n=35$), умеренная

ВСНПЖ ($n=70$), тяжелая ВСНПЖ ($n=56$). По состоянию инкреторной функции ПЖ выделены группы пациентов с сохраненной инкреторной функцией ПЖ ($n=108$), с панкреатогенным СД ($n=53$). Диагноз панкреатогенного СД установлен с учетом наличия сочетанной ВСНПЖ, структурных изменений ПЖ и отсутствия маркеров СД 1-го типа [19]. Для уточнения наличия и степени ВСНПЖ определялась фекальная эластаза методом иммуноферментного анализа [20].

Лицам старше 40 лет (154 пациентам основной группы, 22 – группы контроля) для оценки 10-летнего риска низкоэнергетических переломов использован опросник Fracture risk assessment tool – FRAX® [21]. Тестирование выполнено в онлайн-калькуляторе сайта Университета Шеффилда для региона Европа, страна – Россия (www.sheffield.ac.uk/FRAX/).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) – Hologic Discovery QDR (США) проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника выполнена на 30 пациентам (15 женщин, 15 мужчин; средний возраст 46±4,6 года; 16 – токсико-метаболический ХП, 14 – билиарнозависимый ХП). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения остеопороз и остеопения при двухэнергетической рентгеновской денситометрии верифицированы по денситометрическому показателю Т-критерий [22].

Для оценки состояния мышечной ткани определялись масса, сила и функциональная активность скелетной мускулатуры. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: масса тела/(рост в метрах)². Для определения массы тела использованы электронные медицинские весы ВЭМ-150.2-«Масса-К» (АЗ; Санкт-Петербург, Россия), рост измеряли ростометром медицинским Рм-1-«Диакном» (Москва, Россия). Функциональное состояние скелетной мускулатуры оценивалось при помощи набора тестов «Краткая батарея тестов физического функционирования» (The short physical performance battery – SPPB) [23]. Тестирование выполнено с помощью приложения для Android SPPB TEST version 1.2 от 10.04.2018. Для определения мышечной силы кисти использована кистевая динамометрия (КДМ) кистевым динамометром ДК-100 (Нижний Тагил, Россия); результаты оценивались с учетом пола и ИМТ [24]. Изолированное снижение мышечной массы либо функциональной активности мускулатуры трактовалось как пресаркопения; саркопения определялась как снижение объема, силы и функциональной активности скелетной мускулатуры [24].

С учетом типичных для ХП синдромов абдоминальной боли и кишечной дисфункции у включенных в исследование пациентов наряду со стандартным комплексом клинических и инструментально-лабораторных методов обследование дополнено колоноскопией (Pentax, Япония) с биопсией из илеоцекального перехода, морфологическим исследованием колонобиоптатов, определением содержания интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Исследование цитокинов в СОТК проводилось в лаборатории центра ДНК-исследований (г. Саратов).

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2013, в среде языка программирования R – R-Studio Version 1.1.383. Соответствие распределения данных нормальному выполнено с помощью критериев Лиллифорса, Шапиро–Уилка. Нормально распределенные непрерывные количественные

Таблица 1. Корреляционные связи между абсолютными 10-летними рисками переломов и возрастом, показателями функционального состояния ПЖ, концентрацией цитокинов в СОТК, показателями состояния скелетной мускулатуры

Table 1. Correlation links between the absolute 10-year risks for fractures and age, indices of the pancreas functional state, cytokine concentrations in the colon mucosa, and indices of skeletal muscles state

Показатель	Абсолютный 10-летний риск основных типичных переломов		Абсолютный 10-летний риск перелома шейки бедренной кости	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	0,55	<0,001	0,62	<0,001
Фекальная эластаза-1, мкг/г	-0,34	<0,001	-0,37	<0,001
СД	0,25	<0,001	0,29	<0,001
Концентрация ИЛ-2 в СОТК, пг/мл	0,38	<0,001	0,41	<0,001
Концентрация ИЛ-6 в СОТК, пг/мл	0,28	<0,001	0,32	<0,001
Концентрация ИЛ-8 в СОТК, пг/мл	0,37	<0,001	0,39	<0,001
ИМТ, кг/м ²	-0,33	<0,001	-0,54	<0,001
Результат SPPB, баллы	-0,33	<0,001	-0,49	<0,001
Сила сжатия кисти, даН	-0,39	<0,001	-0,34	<0,001

данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратическое отклонения ($M \pm sd$). Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана, 1 и 3-й квантиль [m (1st Qu; 3rd Qu)], качественные переменные – как абсолютное число и процент [25]. Группы нормально распределенных непрерывных количественных данных сравнивались при помощи двустороннего варианта критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерия Уилкоксона. Для сравнения групп качественных переменных использованы критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (при числе наблюдений в таблицах сопряженности ≤ 5). Для проверки взаимосвязей применены коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена с определением критического уровня значимости. Критический уровень значимости установлен в $p < 0,05$.

Результаты

Остеопения и саркопения – это сочетанные синдромы, при которых увеличиваются риски низкоэнергетических переломов, инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [26]. До проявления осложнений остеосаркопения протекает бессимптомно и может быть диагностирована при прицельном исследовании лабораторных и инструментальных показателей. У пациентов с ХП по результатам тестирования FRAX абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов составил 5,6 (3,5; 6,7), что статистически значимо выше, чем в группе контроля – $3,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). При токсико-метаболическом ХП абсолютный риск основных типичных переломов составил 5,9 (4,2; 7,8), что превысило значения в группе пациентов с билиарнозависимым ХП – 5,2 (3,2; 6,3; $p = 0,13$). Средний абсолютный риск перелома шейки бедренной кости у пациентов с ХП составил 0,9 (0,2; 1,6), в группе контроля – 0,2 (0,0; 0,9; $p < 0,01$). При токсико-метаболическом варианте ХП абсолютный риск перелома бедра 1,2 (0,4; 1,6) – выше, чем при билиарнозависимом ХП – 0,6 (0,2; 0,9; $p < 0,01$). В группах мужчин и женщин с ХП абсолютные 10-летние риски основных остеопоротических переломов ($p = 0,38$) и перелома бедра ($p = 0,58$) не имели статистически значимых различий. Таким образом, при ХП не выявлено влияния пола на остеопороз.

В табл. 1 представлены результаты корреляционного анализа связи абсолютных 10-летних рисков низкоэнергетических переломов с традиционными факторами риска:

возрастом, показателями функционального состояния ПЖ, а также с концентрацией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК, показателями состояния скелетной мускулатуры. Установлены прямые корреляции средней силы абсолютных рисков низкоэнергетических переломов с возрастом, ИМТ, обратная – с концентрацией фекальной эластазы, корреляция с синдромом СД слабая. Абсолютные риски типичных остеопоротических переломов и переломов бедра также имели прямые корреляции средней силы с концентрациями ИЛ-2, ИЛ-8 в СОТК, что отражает вклад системного воспаления в развитие остеопении и саркопии при ХП. Таким образом, осложнения остеопороза ассоциированы как с общепопуляционными факторами риска, так и с функциональным состоянием ПЖ, при этом определена значимая связь с концентрациями цитокинов в СОТК как маркерами системного воспаления.

По данным денситометрии, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявлено у 21 (70,0%) пациента с ХП, в группе контроля – у 4 (13,3%); $p < 0,05$. Анализ показателей МПКТ при ХП в сопоставлении с возрастом, полом, этиологией заболевания, функциональным состоянием ПЖ представлен в табл. 2. Остеопения определена у 9 (30%) пациентов с ХП, остеопороз – у 14 (46,7%), нормальные показатели МПКТ – у 7 (23,3%). Нами не выявлено значимых связей остеопоротических состояний при ХП как с традиционными факторами риска остеопении (возраст, пол, репродуктивная функция у женщин), так и с функциональным состоянием ПЖ по показателям внешне-секреторной и инкреторной функций.

В табл. 3 представлены показатели денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с этиологией заболевания. У пациентов с ХП в целом значения денситометрических параметров МПКТ, Т- и Z-критериев бедренной кости, поясничного отдела позвоночника значимо ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). При анализе с учетом этиологии ХП установлено, что показатели Т- и Z-критериев бедренной кости ниже у пациентов с токсико-метаболическим вариантом заболевания ($p < 0,05$).

Результаты денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с функциональным состоянием ПЖ представлены в табл. 4. У пациентов с тяжелой степенью ВСНПЖ Т-критерий поясничного отдела позвоночника и МПКТ статистически

Таблица 2. МПКТ у пациентов с ХП

Table 2. Bone mineral density in patients with chronic pancreatitis

Показатель	Остеопения, абс. (%)	Остеопороз, абс. (%)	Нормальная МПКТ, абс. (%)
Все пациенты (n=30)	9 (30)	14 (46,7)	7 (23,3)
Женщины (n=15)	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)
менопауза (n=8)	2 (25)	4 (50)	2 (25)
без менопаузы (n=7)	2 (28,6)	3 (42,8)	2 (28,6)
Мужчины (n=15)	5 (33,3)	7 (46,7)	3 (20)
Средний возраст, лет	46,9±5,69	47,3±5,37	45,6±5,05
Этиология:			
токсико-метаболический (n=16)	5 (31,3)	6 (37,5)	5 (31,3)
билиарнозависимый (n=14)	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)
Экскреторная недостаточность ПЖ:			
без ВСНПЖ (n=10)	4 (40)	4 (40)	2 (20)
умеренная ВСНПЖ (n=10)	4 (40)	5 (50)	1 (10)
тяжелая ВСНПЖ (n=10)	1 (10)	5 (50)	4 (40)
Эндокринная недостаточность ПЖ:			
нет СД (n=18)	7 (38,9)	8 (44,4)	3 (16,7)
есть СД (n=12)	2 (16,7)	6 (50)	4 (33,3)

Таблица 3. Показатели денситометрии у пациентов с ХП в сопоставлении с этиологией заболевания

Table 3. Densitometry indices in patients with chronic pancreatitis according to the disease etiology

Денситометрический показатель, <i>sd</i>	Группа контроля (n=30)	Токсико-метаболический ХП (n=16)	Билиарно-зависимый ХП (n=14)
Т-критерий проксимального отдела бедренной кости, <i>M±sd</i>	0,42±0,22	-0,87±0,73*	-0,8±0,66*
Т-критерий поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	1,33±0,42	0,05(-0,14;0,27)* **	0,29±0,12*
Z-критерий проксимального отдела бедренной кости, <i>M±sd</i>	1,22±0,38	0,76±0,16*	0,78±0,13*
Z-критерий поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	-0,05±0,35	-2,11±1,12* **	-1,7±0,85*
МПКТ бедра, <i>m</i> (1st Qu; 3rd Qu)	0,9 (0,5; 1,3)	0,51 (0,4; 0,7)*	0,39 (0,3; 0,7)*
МПКТ поясничного отдела позвоночника, <i>M±sd</i>	1,29±0,46	0,82±0,24*	0,85±0,16*

*Показатели имеют статистически значимые различия с группой контроля; **показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с билиарнозависимым ХП ($p<0,05$).

значимо снижены в сравнении с пациентами с сохраненной внешнесекреторной функцией ПЖ ($p<0,05$) и умеренной степенью ВСНПЖ ($p<0,05$). По остальным критериям статистически значимых отличий не выявлено. При панкреатогенном СД значения Z-критериев бедренной кости и позвоночника ниже, чем при сохраненной инкреторной функции ПЖ ($p<0,05$). Значения других показателей сопоставимы. Определена отрицательная корреляционная связь показателя Т-критерия поясничного отдела позвоночника и ИЛ-6 ($r=-0,29$; $p=0,03$), ИЛ-8 ($r=-0,29$; $p=0,04$).

ИМТ при ХП составил 23,0 [20,8; 26,7] и не отличался от показателей группы контроля – 23,5 [21,8; 24,4] ($p=0,61$). В группе пациентов с билиарнозависимым ХП средний ИМТ составил 24,1 [21,80; 28,5] и выше, чем в группе пациентов с токсико-метаболическим ХП – 21,5 [19,6; 23,8] ($p<0,01$). Значимых отличий по ИМТ в группах мужчин и женщин с ХП не выявлено ($p=0,16$).

По результатам КДМ сила сжатия кисти у пациентов с ХП составила 25,3±5,78 даН, что значимо ниже, чем в группе контроля – 42,1±4,89 даН ($p<0,01$). Среднее значение КДМ у мужчин с ХП – 28,8±5,96, выше, чем у женщин –

22,0±2,96 даН ($p<0,01$). Сила сжатия кисти сопоставима в группах пациентов с разной этиологией ХП ($p=0,42$).

По данным тестирования SPPB, у пациентов с ХП средняя физическая работоспособность – 8,2±1,74 балла, что значимо ниже результатов группы контроля – 10,2±1,12 ($p<0,01$). Низкая физическая работоспособность (0–6 баллов) регистрировалась значимо чаще при токсико-метаболическом ХП ($p<0,01$, $\chi^2=8,4$). У мужчин и женщин значимых различий показателей функционального состояния скелетной мускулатуры не выявлено ($p=0,89$).

В табл. 5 представлена частота саркопении и пресаркопении в сопоставлении с возрастом пациентов, этиологией заболевания, функциональным состоянием ПЖ. По совокупности полученных данных о массе, силе и функциональном состоянии скелетной мускулатуры пресаркопения зарегистрирована у 62 (38,5%) пациентов с ХП, саркопения – у 34 (21,1%). Пресаркопения преимущественно определялась у пациентов по снижению мышечной силы – у 38 (62%) и/или функциональной активности скелетной мускулатуры – у 23 (37%), у меньшего числа – снижением мышечной массы – 17 (28%). При токсико-метаболическом

Таблица 4. Показатели денситометрии в сопоставлении с функциональным состоянием ПЖ**Table 4.** Densitometry indices according to indices of the pancreas functional state

Денситометрический показатель, <i>sd</i>	Пациенты с нормальной внешней секрецией ПЖ (<i>n</i> =10)	Умеренная ВСНПЖ (<i>n</i> =10)	Тяжелая ВСНПЖ (<i>n</i> =10)	Пациенты с нормальной внутренней секрецией ПЖ (<i>n</i> =16)	Пациенты с СД (<i>n</i> =14)
	<i>m</i> (1st Qu; 3rd Qu), <i>M</i> ± <i>sd</i>				
Т-критерий проксимального отдела бедренной кости	-0,4 (-0,7; -0,2)	-0,6 (-1,5; -0,2)	-1,2 (-1,6; -0,7)	-0,6 (-1,4; 0,2)	-1 (-1,6; -0,4)
Т-критерий поясничного отдела позвоночника	-1,2 (-2,2; -0,9)	-1,8 (-2,2; -1,4)	-2,4 (-2,8; -1,9)* **	-1,6 (-2,2; -0,7)	-2,2 (-2,6; 0,2)
Z-критерий проксимального отдела бедренной кости	0,4 (-0,2; 0,9)	0,5 (0,1; 0,7)	-0,2 (-0,5; 1,5)	0,3 (-0,2; 0,8)	0 (-0,4; 0,2) [#]
Z-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,3 (-0,5; 0,2)	-0,4 (-0,6; 0,2)	-0,8 (-1,2; -0,5)	-0,3 (-0,5; 0,4)	-0,7 (-1,0; -0,3) [#]
МПКТ бедра	1,0 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 0,9)	0,8 (0,5; 0,9)	0,8±0,13	0,7 (0,5; 0,9)
МПКТ поясничного отдела позвоночника	1,0 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 1,0)	0,7 (0,5; 0,9)*	0,9 (0,7; 1,0)	0,80 (0,4; 1,1)

*Показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с нормальной внешней секрецией ПЖ; **показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с умеренной ВСНПЖ ($p<0,05$); [#]показатели имеют статистически значимые различия с пациентами с нормальной внутренней секрецией ПЖ.

Таблица 5. Пресаркопения и саркопения у пациентов с ХП**Table 5.** Presarcopenia and sarcopenia in patients with chronic pancreatitis

Показатель	Пресаркопения, абс. (%)	Саркопения, абс. (%)	Норма, абс. (%)
Все пациенты (<i>n</i> =161)	62	34	65
<i>Пол:</i>			
Женщины (<i>n</i> =82)	31 (50)	19 (55,9)	29 (44,6)
Мужчины (<i>n</i> =79)	31 (50)	15 (44,1)	36 (55,4)
Средний возраст, лет	53,2±5,3	54,9±6,5	48,8±6,7* **
<i>Этиология:</i>			
токсико-метаболический (<i>n</i> =79)	29 (46,8)	26 (76,5)	24 (36,9)**
билиарнозависимый (<i>n</i> =82)	33 (53,2)	8 (23,5)	41 (63,1)**
<i>Экскреторная недостаточность ПЖ:</i>			
без ВСНПЖ (<i>n</i> =35)	9 (14,5)	2 (5,9)	24 (36,9)* **
умеренная ВСНПЖ (<i>n</i> =70)	28 (56,2)	10 (29,4)	32 (49,2)
тяжелая ВСНПЖ (<i>n</i> =56)	25 (40,3)	22 (64,7)	9 (13,9)* **
<i>Эндокринная недостаточность ПЖ:</i>			
нет СД (<i>n</i> =108)	40 (64,5)	18 (52,9)	50 (76,9)
есть СД (<i>n</i> =53)	22 (35,5)	16 (47,1)	15 (23,1)

*Показатели имеют статистически значимые различия с группой пациентов с пресаркопенией; **показатели имеют статистически значимые различия с группой пациентов с саркопенией.

ХП саркопения выявлялась значимо чаще, чем при билиарнозависимом ХП ($\chi^2=11,6$; $p<0,01$), частота пресаркопении не зависела от этиологического варианта заболевания.

Нормальные показатели мышечной массы и силы чаще выявлялись при сохраненной внешней секреции ПЖ ($\chi^2=4,9$; $p=0,027$; $\chi^2=28,4$; $p<0,001$). Максимальная частота синдрома саркопении зарегистрирована при тяжелой ВСНПЖ у 22 (39,3%), что статистически значимо чаще, чем у пациентов с умеренной ВСНПЖ – у 10 (14,3%; $\chi^2=8,99$; $p=0,003$) и с сохраненной экскреторной функцией ПЖ – у 2 (5,7%; $\chi^2=10,8$; $p<0,001$). Частота пресаркопении

не зависела от состояния экскреторной функции ПЖ. При анализе состояния скелетной мускулатуры с учетом инкреторной функции ПЖ установлено, что частота пресаркопении и саркопении не зависела от эндокринной функции ПЖ. Очевидно, что развитие синдрома истощения мышечной ткани при ХП невозможно объяснить только функциональной недостаточностью ПЖ.

Для всех исследуемых цитокинов в биоптатах СОТК обнаружены корреляционные связи средней силы с синдромом мышечного истощения (ИЛ-2: $r=0,44$; $p<0,01$; ИЛ-6: $r=0,48$; $p<0,01$; ИЛ-8: $r=0,42$; $p<0,01$).

Сочетание синдрома истощения мышечной ткани со снижением МПКТ наблюдалось у 16 (76,2%) из 21 пациента с ХП. Частота остеопороза имела положительную корреляцию средней силы с частотой саркопении ($r=0,48$; $p=0,007$), результатом SPPB ($r=0,40$; $p=0,02$), слабой силы с показателями КДМ ($r=0,27$; $p=0,04$). Частота остеопении положительно коррелировала с пресаркопией ($r=0,46$; $p=0,009$), со значением КДМ ($r=0,29$; $p=0,03$). Корреляции ИМТ с остеопенией ($r=0,05$; $p=0,92$) и остеопорозом ($r^2=0,21$; $p=0,11$) не установлены. Таким образом, синдром остеопении при ХП ассоциирован со снижением функционального состояния скелетной мускулатуры.

Обсуждение

Снижение МПКТ по результатам денситометрии определено у 21 (70,0%) пациента с ХП. Саркопения выявлена у 34 (21,1%) пациентов с ХП, пресаркопения – у 62 (38,5%). Полученные результаты согласуются с опубликованными данными [6, 8]. Вместе с тем наши исследования показали, что остеопения и пресаркопия не имеют значимой связи с функциональным состоянием ПЖ.

В основе развития остеопении и саркопении лежат нарушения сложных физиологических взаимодействий [27]. В исследованиях L. Lustosa и соавт. (2017 г.) и M. Yuun и соавт. (2017 г.) выявлены обратные корреляции мышечной массы и силы с концентрациями ИЛ-6, фактора некроза опухоли α в сыворотке крови [28, 29]. Ранее установлено, что наряду с дефицитом нутриентов в развитие остеопении при хронической обструктивной болезни легких, онкологических заболеваниях весомый вклад вносит изменение концентрации цитокинов: инсулиноподобного фактора роста-1, ИЛ-6, ИЛ-8, нейробиологического фактора головного мозга и др. [14]. Для ХП характерно развитие хронического системного воспаления (low-grade inflammation), которое может становиться

дополнительным механизмом развития синдрома остеосаркопении [7].

Полученные нами результаты подтверждают сложный механизм развития саркопении и остеопении при ХП, а также тесную взаимосвязь этих состояний. Наряду с общепризнанными факторами риска нарушения состава тела – ВСНПЖ, мальабсорбция – определенную роль играют изменения кишечника на фоне системного воспаления при ХП [30]. Вклад в развитие реакции системного воспаления может вносить повышение проницаемости кишечной стенки с гиперпродукцией тканевых цитокинов наряду с кишечным дисбиозом [31]. К факторам, увеличивающим проницаемость кишечной стенки, относят также этанол, что объясняет значимую частоту остеосаркопении при токсико-метаболическом варианте ХП [32]. В нашем исследовании установлена связь остеосаркопении с концентрацией цитокинов в СОТК, что может определить новые подходы к диагностике и терапии ХП.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что истощение костной и мышечной ткани тесно взаимосвязано. При целенаправленном выявлении оно регистрируется более чем у 1/2 пациентов с ХП. Развитие остеосаркопении при ХП имеет мультифакториальный характер, в том числе связано с системным хроническим воспалением, отражением которого становятся повышенные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации тактики ведения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВСНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КДМ – кистевая динамометрия
МПКТ – минеральная плотность костной ткани

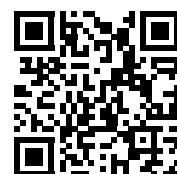
ПЖ – поджелудочная железа
СД – сахарный диабет
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
ХП – хронический панкреатит
SPPB (Short Physical Performance Battery) – Краткая батарея тестов физического функционирования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016;16(2):218-24. DOI:10.1016/j.pan.2016.02.001
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;4:70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4:70-97 (in Russian)].
- Lew D, Afghani E, Pandolf S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1702-12. DOI:10.1007/s10620-017-4602-2
- Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1683-91. DOI:10.1007/s10620-017-4510-5
- Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:633-42. DOI:10.1038/ajg.2017.42
- Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2019;19(2):245-51. DOI:10.1016/j.pan.2019.01.006
- Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, et al. An Association between Abnormal Bone Turnover, Systemic Inflammation, and Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis. A Case-Matched Study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:336-45. DOI:10.1038/ajg.2014.430
- Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29:348-54. DOI:10.1177/0884533614528361
- O'Connor D, Kok T, Purcell C, et al. Investigating the prevalence of sarcopenia in chronic pancreatitis in an irish cohort: a CT-scan based pilot study. *Pancreatol.* 2014;14:74. DOI:10.1016/j.pan.2014.05.628
- Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust.* 2017;207(4):161-5. DOI:10.5694/mja16.00851

11. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7267-75. DOI:10.3748/wjg.v19.i42.7267
12. Talukdar R, Sasikala M, Kumar PP, et al. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016;3:434-42. DOI:10.1097/MPA.0000000000000479
13. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;1(8):10-25. DOI:10.4292/wjgpt.v8.i1.10
14. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(4):388-400. DOI:10.1007/s11914-020-00599-y
15. Орадова А.Ш., Садуакасова К.З., Лесова С.Д. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья). *Вестник КазНМУ*. 2017;2:200-3 [Oradova ASH, Saduakasova KZ, Lesova SD. Laboratory diagnosis of cytokines. *Vestnik KazNMU*. 2017;2:200-3 (in Russian)].
16. Быкова А.П., Козлова И.В. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при хроническом панкреатите. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017;139(3):22-7 [Bykova AP, Kozlova IV. Clinical-endoscopic and morphological features of the colon in chronic pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;139(3):22-7 (in Russian)].
17. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis. Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707. DOI:10.1053/gast.2001.22586
18. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г., и др. О классификации хронического панкреатита. *Клин. медицина*. 1990;10:96-9 [Ivashkin VT, Khazanov AI, Piskunov GG, et al. About the classification of chronic pancreatitis. *Clinical medicine*. 1990;10:96-9 (in Russian)].
19. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(15):92-100 [Tarasova ZhS, Bordin DS, Kileynikov DV, Kucheryavy YuA. Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(15):92-100 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
20. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:405-15. DOI:10.1038/nrgastro.2011.91
21. Cauley JA, Fuleihan GEL, Arabi A, et al. Official positions for FRAX clinical regarding international differences. *J Clin Densitom*. 2011;14:240-62. DOI:10.1016/j.jocd.2011.05.015
22. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
23. Guralnik YM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:221-31. DOI:10.1093/gerona/55.4.m221
24. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клин. медицина*. 2012;10:16-24 [Bezdenezhnyh AV, Sumin AN. Sarcopenia: prevalence, detection and clinical significance. *Clinical medicine*. 2012;10:16-24 (in Russian)].
25. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2016 [Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2016 (in Russian)].
26. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-18. DOI:10.1002/jcsm.12567
27. Marco B, Bonewald L. Bone and Muscle: Interactions beyond Mechanical. *Bone*. 2015;80:109-14. DOI:10.1016/j.bone.2015.02.010
28. Lustosa LP, Batista PP, Pereira DS, et al. Comparison between parameters of muscle performance and inflammatory biomarkers of non-sarcopenic and sarcopenic elderly women. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1183-91. DOI:10.2147/CIA.S139579
29. Byun MK, Cho EN, Chang J, et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-75. DOI:10.2147/COPD.S130790
30. Быкова А.П., Козлова И.В. Цитокины в слизистой оболочке толстой кишки и кишечная микробиота у пациентов с хроническим панкреатитом. *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2017;2(12):157-60 [Bykova AP, Kozlova IV. Cytokines in large intestine mucosa and intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis. *Medical News of North Caucasus*. 2017;2(12):157-60 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2017.12044
31. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. DOI:10.3390/nu12041082
32. Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis. A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:82-90. DOI:10.4291/wjgp.v5.i2.82

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы

И.Н. Григорьева¹, О.В. Ефимова^{✉2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Москве», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить и сравнить частоту потребления алкоголя, табакокурения, уровни основных макронутриентов, витаминов и минеральных элементов в рационе питания у больных острым (ОП) и хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В ходе наблюдательного клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» обследованы 65 больных ОП или ХП (1-я группа) и 45 больных РПЖ (2-я группа). Проведено анкетирование больных: опросник по табакокурению, частотный опросник по потреблению алкоголя, опросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов.

Результаты. Частота табакокурения (33,8, 20,0%; $p>0,05$), потребления алкоголя ≥ 1 раза в неделю в течение последнего года (21,5, 15,6%; $p>0,05$) значительно не различалась между двумя группами. Наиболее высокие показатели потребления общего, растительного, животного белка, общих углеводов, рафинированного сахара, животного жира, холестерина, насыщенных жирных кислот, моновенасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов (β -каротина, витаминов B_1 , B_2 , C , PP), минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора) и суточной энергоценности рациона питания определены при РПЖ, по сравнению с группой ОП и ХП. Среди больных 1-й группы дефицитное потребление жирорастворимых витамина А (93,3, 54,8%; $p=0,009$) и витамина Е (80,0, 48,4%; $p=0,041$) встречалось чаще в подгруппе больных с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы, чем без таковой, а шанс наличия гиперхолестеринемии ассоциирован с дефицитным потреблением витамина Е [Ex(B)=3,3, 95% доверительный интервал 1,5–9,3; $p=0,027$].

Заключение. Не выявлено различий в частоте табакокурения и потребления алкоголя между пациентами с ОП, ХП и РПЖ. Наиболее высокие показатели основных макронутриентов, суточной энергоценности рациона питания, микронутриентов (кроме витаминов А, Е) определены при РПЖ по сравнению с группой больных ОП и ХП. Среди больных ОП и ХП при экскреторной недостаточности поджелудочной железы отмечено более низкое потребление жирорастворимых витаминов и получены ассоциации гиперхолестеринемии с дефицитным потреблением витамина Е.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, табакокурение, потребление алкоголя

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 876–882. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer

Irina N. Grigor'eva¹, Olga V. Efimova^{✉2}

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify and compare the frequency of alcohol consumption, tobacco smoking, levels of main macronutrients, vitamins and mineral elements consumption in patients with acute (AP) and chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC).

Materials and methods. At the observational clinical cross-sectional uncontrolled case-study 65 patients with AP or CP (group 1) and 45 patients with PC (group 2) were examined. A survey of patients was carried out: questionnaire on tobacco smoking, a frequency questionnaire on alcohol consumption, a questionnaire for assessing the frequency of food consumption.

Results. The frequency of smoking (33.8, 20.0%; $p>0.05$), alcohol consumption ≥ 1 times/week during the last year (21.5, 15.6%; $p>0.05$) did not differ significantly between the two groups. The highest consumption rates of total, vegetable, animal protein, total carbohydrates, refined sugar, animal fat, cholesterol, MUFA, dietary fiber, vitamins (β -carotene, vitamin B_1 , B_2 , C , PP), mineral elements (iron, potassium, calcium, magnesium, sodium, phosphorus) and the daily energy content of the diet were determined in PC than in the AP and CP group. Among patients of group 1, deficient intake of fat-soluble vitamin A (93.3, 54.8%; $p=0.009$) and vitamin E (80.0, 48.4%; $p=0.041$) was more common in the subgroup of patients with excretory pancreatic insufficiency than without it, and the chance of having hypercholesterolemia was associated with a deficient intake of vitamin E [Ex(B)=3.3, 95% CI 1.5–9.3; $p=0.027$].

Conclusion. There were no differences in the frequency of smoking and alcohol consumption between patients with AP and CP and PC. The highest indices of the main macronutrients, daily energy content of the diet, micronutrients (except for vitamins A, E) were found in PC than in the group of patients with AP and CP. Among patients with AP and CP with excretory pancreatic insufficiency, a lower intake of fat-soluble vitamins was noted and associations of hypercholesterolemia with deficient intake of vitamin E were obtained.

Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, tobacco smoking, alcohol consumption, nutrition

For citation: Grigor'eva IN, Efimova OV. Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 876–882. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ефимова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, гастроэнтеролог Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве». Тел.: +7(913)900-50-80; e-mail: kukisyak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1874-8458

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-0069-7744

[✉]Olga V. Efimova. E-mail: kukisyak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1874-8458

Irina N. Grigor'eva. ORCID: 0000-0003-0069-7744

Введение

Алкоголь и табакокурение – известные факторы риска воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). Под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран, развивается фиброз мелких сосудов ПЖ, нарушается микроциркуляция органа [1]. Алкоголь является основной причиной хронического панкреатита (ХП), 2-й по частоте причиной острого панкреатита (ОП) [2], однако ОП и ХП развиваются лишь у 3–5% людей, которые злоупотребляют алкоголем. Риск развития ОП и ХП зависит от количества алкоголя и наличия дополнительных факторов риска. Количественный эффект потребления алкоголя описан и в работе К. Куме и соавт. (2015 г.): потребление алкоголя менее 20 г/сут не связано с риском ОП (отношение шансов – ОШ 1,0, 95% доверительный интервал – ДИ 0,7–1,4); потребление алкоголя 20–39 г/сут вызывало повышение ОШ для ОП в 1,7 раза, 40–59 г/сут – в 3,1 раза, 60–79 г/сут – в 4,2 раза, 80–99 г/сут – в 5,3 раза, ≥ 100 г/сут – в 6,4 раза [3]. Для ХП при потреблении алкоголя ≤ 20 г/сут ОШ составило 2,6, при потреблении 40–59 г/сут – ОШ 3,2, 60–79 г/сут – ОШ 9,2, 80–99 г/сут – ОШ 13,0, ≥ 100 г/сут – ОШ 19,6 [3]. Связь алкоголя с развитием рака ПЖ (РПЖ) неоднозначна. Метаанализ Y. Wang и соавт. (2016 г.) выявил повышение риска РПЖ с высоким потреблением алкоголя (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,25, $p=0,001$), низкое и умеренное потребление алкоголя не связано с риском РПЖ [4]. Алкоголь и его метаболиты (ацетальдегид и этиловые эфиры жирных кислот) могут изменять метаболические пути, участвующие в воспалительном ответе и канцерогенезе, посредством преждевременной активации зимогенов; индукции воспалительного ответа путем активации ядерных транскрипционных факторов, включая нуклеарный фактор каппа-би и активационный белок-1; увеличения синтеза реакционноспособных видов кислорода, что приводит к окислительному повреждению ДНК и изменению действия диетических антиоксидантов; мутации гена в ферментах, связанных с цитохромом P450, глутатион-S-трансферазой, альдегиддегидрогеназой, PRSS1, SPINK1; синергических эффектов этанола и канцерогена табака на метаболизм нитрозаминов 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона; нарушения регуляции пролиферации и апоптоза. Эти различные метаболические эффекты алкоголя могут взаимодействовать с другими факторами риска (генетическими, диетическими, экологическими и факторами образа жизни), которые приводят к ОП, ХП, сахарному диабету (СД), и в конечном счете могут влиять на многоступенчатый процесс канцерогенеза РПЖ [5].

Связь табакокурения с заболеваниями ПЖ изучается на протяжении нескольких десятилетий [6–16]. Никотин, как и алкоголь, включен в список факторов риска ХП согласно классификации ХП М-ANNHEIM (2007 г.) [17]. Несколько экспериментальных исследований показало, что никотин повышает высвобождение внутриклеточного кальция, вызывает нарушение микроциркуляции в ПЖ, изменяет экспрессию генов в ПЖ и, как следствие, влияет на ацинарные клетки и секрецию зимогена и его ингибитора [6, 11]. Известно, что табакокурение является фактором риска многих онкологических заболеваний. С. Bosetti и соавт. (2014 г.) проанализировали данные 12 исследований «случай–контроль», включающих 6507 случаев РПЖ и 12 890 лиц группы контроля: у курильщиков ОШ для РПЖ составляет 2,2 по сравнению с никогда не курившими лицами [9]. Увеличение числа выкуриваемых сигарет в день и длительности табакокурения повышали ОШ до 3,4 (сигарет в день ≥ 35) и до 2,4 (стаж табакокурения 40 лет),

ОШ для РПЖ снижался до 0,98 только после 20 лет отказа от табакокурения [9]. Однако R. Shakeri и соавт. (2016 г.) в своем исследовании не подтвердили влияние табакокурения на риски развития РПЖ среди населения Ирана [15].

Роль отдельных компонентов питания изучена на животных моделях: диеты, богатые белками, углеводами и жирами, стимулируют содержание трипсина, амилазы и липазы в ткани ПЖ, а дефицит белка в рационе питания (РП) крыс, наоборот, снижает синтез липазы в ПЖ [18]. Стиль питания имеет большое значение в регуляции окислительных процессов в организме: диета с высоким содержанием жиров часто приводит к неблагоприятным метаболическим последствиям, когда усиление окислительного стресса, опосредованное толл-подобным рецептором 4 (TLR4), происходит за счет продукции свободных радикалов и сопровождается более высоким уровнем провоспалительных цитокинов, усиливает перекисное окисление липидов, что способствует развитию ОП [19]. Однако существует и «дефицитный» аспект питания у больных диагностированным ХП [20], белково-энергетическая недостаточность у них связана с ограничением количества принимаемой пищи, мальабсорбцией, СД, нарушением перистальтики кишечника, сопутствующим хроническим алкоголизмом [21]. Дефицит микро- и макронутриентов является одним из важнейших факторов риска ХП и его тяжелого течения; недоедание связано с увеличением частоты осложнений и повышением смертности у больных ХП [20], остеопорозом, саркопенией и низким качеством жизни [22]. Для больных с заболеваниями ПЖ порочный круг складывается из дефицитного потребления микро- и макро- и дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, связанного с экскреторной недостаточностью ПЖ [20]. Кроме того, у больных с тяжелым недоеданием активность ферментов ПЖ значительно ниже в содержимом двенадцатиперстной кишки, кале и крови, что коррелирует с низкими показателями сывороточного общего белка, альбумина [21]. В ряде исследований изучена связь между стилем питания и риском развития РПЖ, но результаты оказались неоднозначными. Метаанализ 16 исследований продемонстрировал положительную связь между относительным риском (ОР) РПЖ и РП, обогащенным продуктами животного происхождения, крахмалом и с западным стилем питания, с оценками эффекта в диапазоне ОР 1,69–2,40; обратная связь обнаружена между риском развития РПЖ и РП, обогащенным фруктами и овощами, витаминами, клетчаткой, с оценками эффекта в диапазоне ОР 0,51–0,55 [23]. Восемь исследований априорной структуры питания последовательно подтверждают, что улучшение качества питания связано со снижением риска РПЖ [23]. Однако в нескольких исследованиях и метаанализах показано, что и приверженность средиземноморской диете не влияет на риск развития рака [24, 25].

Таким образом, сведения о связи потребления алкоголя и табакокурения с заболеваниями ПЖ разнородны. В одних исследованиях алкоголь является независимым фактором риска ОП, ХП, РПЖ, в других – нет, описан даже некоторый протективный эффект при патологии ПЖ [26]. В большинстве работ табакокурение являлось независимым фактором риска, однако среди отдельных этнических групп не получена связь табакокурения с ОП или РПЖ. Несмотря на общепринятое мнение о том, что нерациональное питание – один из факторов риска заболеваний ПЖ, а диета – важный компонент лечения при патологии ПЖ, отсутствуют четкие представления об особенностях потребления отдельных макро- и микронутриентов при патологии ПЖ.

Цель исследования – оценить и сравнить частоту потребления алкоголя, табакокурения, уровни основных

макронутриентов, витаминов и минеральных элементов в РП у больных ОП, ХП и РПЖ.

Материалы и методы

В наблюдательное кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев» включены 110 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ). Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получено от каждого пациента. Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология. К допустимой сопутствующей патологии относились заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 0–1-й степени, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки вне обострения, неатрофический гастрит, постхолецистэктомный синдром, функциональное расстройство сфинктера Одди, желчнокаменная болезнь, СД 2-го типа, артериальная гипертензия – АГ). Исследование проведено с 2014 по 2019 г. Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Диагноз ОП установлен согласно клиническим рекомендациям Российского общества хирургов (2013 г.) на основании сочетания минимум двух из следующих признаков при условии исключения другой хирургической патологии: типичная клиническая картина (интенсивные не купируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; употребление алкоголя, острой/жирной пищи или наличие желчнокаменной болезни в анамнезе и др.); характерные признаки по данным ультразвукового исследования: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров ПЖ; наличие свободной жидкости в брюшной полости; гиперферментемия (гиперамилаземия или гиперлипаземия), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных методов исследования ПЖ (ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) и лабораторных тестов (определение уровней гликемии, эластазы-1 кала) с учетом критериев М-ANNHEIM (2007 г.) [17]. Диагноз РПЖ подозревали на основании данных инструментальных методов исследования, верифицировали морфологическим исследованием операционного материала. Все больные заполняли опросники по табакокурению (курящими считались пациенты, выкуривающие 1 и более сигарет в день), потреблению алкоголя (частотный опросник), питанию (опросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов). По статусу курения все больные разделены на 3 группы: никогда не курившие табак, отказавшиеся от курения табака и курящие табак. По частоте потребления алкоголя в течение последнего года все больные разделены на группы: не пьющие в течение последнего года, потребляющие алкоголь ≤ 2 раз в месяц в течение последнего года, потребляющие алкоголь ≥ 1 раза в неделю в течение последнего года. Кроме того, выделена группа больных ОП, ХП или РПЖ, потребляющих алкоголь ≥ 1 раза в неделю в течение жизни.

Для оценки фактического питания использовали адаптированный вопросник по определению частоты потребления пищевых продуктов [27, 28]. В анкету включены 142 основных продукта. База химического состава продуктов питания вопросника составлена на основании данных справочников «Таблицы химического состава и калорийности продуктов питания» (2007 г.) и «Химический состав

пищевых продуктов» (1987 г.). Основные разделы опросника включали: хлеб и зерновые изделия; пироги, пирожки; картофель, рис, макаронные изделия; молочные продукты и жиры; супы, соусы, приправы; сладости; напитки; мясо; рыбу; фрукты; овощи с указанием порций продукта и частоты потребления (от 6 раз в день до реже 1 раза в месяц). Опросник адаптирован для применения в липидных центрах России Н.Г. Халтаевым и Б. Деннис (1976 г.).

С помощью специально созданной математической модели (разработчик – канд. биол. наук Е.Г. Веревкин, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН) и таблиц химического состава пищевых веществ получена информация о содержании в суточных РП следующих питательных веществ: общих белков, жиров, углеводов, общей калорийности, витаминов (А, каротин, В₁, В₂, С, Е, РР) и минеральных элементов (железо, калий, кальций, магний, натрий, фосфор). Показатели потребления основных макронутриентов рассчитывали в граммах в сутки (г/сут), общую калорийность – в килокалориях в сутки (ккал/сут), витамина А – в микрограммах ретинолового эквивалента в сутки (мкг рет экв/сут), витамина Е – в миллиграммах токоферолового эквивалента в сутки (мг ток экв/сут), β -каротина – в микрограммах в сутки (мкг/сут), витаминов С, В₁, В₂, РР, минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора) – в миллиграммах в сутки (мг/сут). Нутриентный набор, рассчитанный по математической модели, сравнивали с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах» [29].

Для анализа полученных результатов выделены 2 группы. В 1-ю группу больных воспалительными заболеваниями ПЖ включены 28 больных ОП и 37 – ХП ($n=65$, средний возраст $53,0 \pm 1,5$ года). Во 2-ю группу больных РПЖ включены 41 больной аденокарциномой ПЖ и 4 больных нейроэндокринным РПЖ ($n=45$, средний возраст $58,5 \pm 1,1$ года). Среди больных 1-й группы выделены подгруппы по полу (41,5% мужчин и 58,5% женщин), этиологии (29,2% алкогольный, 70,8% билиарный панкреатит). Среди больных 2-й группы выделены подгруппы по полу (48,9% мужчин и 51,1% женщин), стадии РПЖ (57,8% – I–II стадия, 42,2% – III–IV стадия). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**. Среди больных 1 и 2-й групп не выявлено различий по полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте ожирения, глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; $p > 0,05$ во всех случаях. В 1-й группе гиперхолестеринемия выявлена в 3 раза чаще, чем во 2-й группе ($p=0,001$), АГ, наоборот, чаще встречалась у больных РПЖ ($p=0,024$).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №7, ГБУЗ Новосибирской области ГНОКБ. Пациенты проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13,0). Для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Стандартизацию средних значений количественных признаков (по возрасту и ИМТ) осуществляли в множественном ковариационном анализе. Сравнение частот качественных признаков

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОП, ХП, РПЖ**Table 1. Clinical characteristics of patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC)**

Группа больных	ОП и ХП (n=55)	РПЖ (n=45)	p
Возраст, лет	53,0±1,5	58,5±1,1	0,006
Пол, абс. (%)	Мужчины	27 (41,5)	38 (48,9)
	Женщины	22 (58,5)	23 (51,1)
ИМТ, кг/м ²	25,7±0,6	26,2±0,7	>0,05
Ожирение, абс. (%)	12 (18,5)	9 (20)	>0,05
Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л, абс. (%)	24 (36,9)	15 (33,3)	>0,05
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	30 (46,2)	7 (15,6)	0,001
АГ, абс. (%)	22 (33,8)	25 (55,6)	0,024

Примечание. Сравнительный анализ частот качественных параметров проведен с помощью критерия χ^2 ; средние уровни возраста, ИМТ рассчитаны в однофакторном дисперсионном анализе ANOVA.

Таблица 2. Частота табакокурения, потребления алкоголя у больных 1 и 2-й групп**Table 2. The prevalence of smoking, alcohol consumption in patients of groups 1 and 2**

Группа больных	ОП и ХП (n=55), абс. (%)	РПЖ (n=45), абс. (%)	p
Никогда не курившие табак	39 (60,0)	30 (66,7)	>0,05
Отказавшиеся от курения	4 (6,2)	6 (13,3)	>0,05
Курящие табак	22 (33,8)	9 (20,0)	>0,05
Индекс курильщика >10 пачка/лет	17 (26,2)	8 (17,8)	>0,05
Индекс курильщика > 25 пачка/лет	9 (13,8)	6 (13,3)	>0,05
Не потребляющие алкоголь в течение последнего года	26 (40,0)	26 (57,8)	>0,05
Потребляющие алкоголь ≤2 раз в месяц в течение последнего года	25 (38,5)	12 (26,7)	>0,05
Потребляющие алкоголь ≥1 раза в неделю в течение последнего года	14 (21,5)	7 (15,6)	>0,05
Потребляющие алкоголь ≥1 раза в неделю в течение жизни	20 (30,8)	13 (28,9)	>0,05

Примечание. Сравнительный анализ частот табакокурения, потребления алкоголя между больными панкреатитом и РПЖ проведен с помощью критерия χ^2 .

проводилось с помощью критерия χ^2 . ОШ с 95% ДИ рассчитывали по таблице сопряженности с поправкой Мантеля-Хенцеля. Анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа данных опросника по табакокурению и частотного опросника по потреблению алкоголя. Частота табакокурения значительно не различалась между 1 (33,8%) и 2-й (20,0) группами; $p > 0,05$. Внутри 1-й группы отмечены различия в частоте табакокурения при сравнении больных по полу (74,1 и 5,3%, у мужчин и женщин соответственно, $\chi^2 = 33,4$; $p < 0,001$), этиологии (63,2 и 21,7% больных алкогольным и билиарным ОП и ХП, $\chi^2 = 10,3$; $p = 0,001$). Внутри 2-й группы все женщины некурящие, среди мужчин частота табакокурения составила 40,9%; по стадии РПЖ различий в частоте табакокурения не выявлено (19,2 и 21,1% больных с I–II и III–IV стадией РПЖ; $p > 0,05$). Между 1 и 2-й группами не выявлено различий в частоте индекса курильщика >10 пачка/лет (26,2 и 17,8%; $p > 0,05$) или >25 пачка/лет (13,8 и 13,3%; $p > 0,05$). Число лиц, не потребляющих алкоголь в течение последнего года (40,0 и 57,8%; $p > 0,05$), потребляющих алкоголь ≤2 раз в месяц в течение последнего года (38,5 и 26,7%; $p > 0,05$), потребляющих алкоголь ≥1 раза в неделю в течение последнего года (21,5 и 15,6%; $p > 0,05$) и потребляющих алкоголь ≥1 раза в неделю в течение жизни (30,8 и 28,9%; $p > 0,05$), не различалось между 1 и 2-й группами. В 1-й группе отмечены гендерные различия в частоте потребления алкоголя ≥1 раза в неделю в течение по-

следнего года: 44,4 и 5,3% у мужчин и женщин соответственно ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,001$). Потребление алкоголя ≥1 раза в неделю в течение последнего года отмечено в 4,9 раза чаще при ОП (39,3%), чем при ХП (8,1%, $\chi^2 = 9,2$; $p = 0,002$). Среди больных РПЖ определены различия в частоте потребления алкоголя ≥1 раза в неделю в течение последнего года по полу: 27,3 и 4,3% у мужчин и женщин соответственно ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,034$).

Результаты сравнительного анализа средних уровней макронутриентов (множественный ковариационный анализ) между группами больных ОП, ХП и РПЖ представлены в табл. 3. Наиболее высокие показатели потребления общего, растительного, животного белка, общих углеводов, рафинированного сахара, животного жира, холестерина, насыщенных жирных кислот (НЖК), мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), пищевых волокон и суточной энергоценности (СЭ) РП установлены среди больных РПЖ по сравнению с больными ОП и ХП. В обеих группах больных РП разбалансирован по жировому и углеводному компонентам, поскольку в его структуре преобладали высокая доля потребления общего жира (44,7 и 45,0% СЭ РП у больных панкреатитом и РПЖ) и недостаточное потребление общих углеводов (36,1 и 35,4% СЭ РП у больных ОП и ХП и РПЖ).

Результаты сравнительного анализа средних уровней витаминов и минеральных элементов (множественный ковариационный анализ) между группами больных ОП, ХП и РПЖ представлены в табл. 4. У больных РПЖ отмечены более высокие средние уровни потребления витаминов (β-каротина, витамина В₁, В₂, С, РР) и минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора), чем у больных ОП и ХП (см. табл. 4). Дефицитное потребление витаминов

Таблица 3. Средние показатели суточного потребления макронутриентов, СЭ в РП больных ОП, ХП и РПЖ*Table 3. Average indicators of daily consumption of macronutrients, daily energy value in dietary intake in patients with AP, CP and PC*

Группа больных	ОП и ХП (n=55)	РПЖ (n=45)	P
Общий белок, г/сут	95,7±8,1	129,9±9,8	0,010
Растительный белок, г/сут	26,6±2,3	37,8±2,7	0,002
Животный белок, г/сут	69,1±6,2	92,1±7,5	0,023
Общий жир, г/сут	109,9±12,1	146,0±14,6	>0,05
Растительный жир, г/сут	36,9±4,8	46,3±5,8	>0,05
Животный жир, г/сут	73,0±8,1	99,8±9,8	0,041
Углеводы, г/сут	200,0±17,5	258,1±21,1	0,040
НЖК, г/сут	36,9±4,0	50,4±4,9	0,038
МНЖК, г/сут	38,2±4,6	54,0±5,5	0,033
ПНЖК, г/сут	22,5±2,6	25,2±3,1	>0,05
Холестерин, мг/сут	382,8±52,4	448,4±63,4	0,038
Крахмал, г/сут	108,0±7,9	130,2±9,5	>0,05
Сахар, г/сут	89,4±9,8	124,7±11,9	0,028
Пищевые волокна, г/сут	18,7±1,7	27,7±2,1	0,001
СЭ, ккал/сут	2214,3±207,4	2918,9±250,8	0,036

Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; сравнительный анализ средних уровней потребления макронутриентов и СЭ проведен в множественном ковариационном анализе; исследуемые параметры стандартизованы по возрасту и ИМТ.

и минеральных элементов чаще встречалось в 1-й группе, чем при РПЖ: частоты дефицитного потребления витамина А составили 63,1 и 28,9% ($\chi^2=12,4$; $p<0,001$), β -каротина – 52,3 и 13,3% ($\chi^2=17,5$; $p<0,001$), витамина В₁ – 80,0 и 60,0% ($\chi^2=5,3$; $p=0,022$), витамина В₂ – 66,2 и 28,9% ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$), витамина С – 36,9 и 8,9% ($\chi^2=11,0$; $p=0,001$), витамина Е – 58,5 и 37,8 ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), витамина РР – 70,8 и 35,6% ($\chi^2=13,4$; $p<0,001$), железа – 44,6 и 13,3 ($\chi^2=12,0$; $p=0,001$), калия – 41,5 и 13,3% ($\chi^2=10,1$; $p=0,002$), кальция – 81,5 и 55,6% ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$), магния – 84,6 и 55,6% ($\chi^2=11,3$; $p=0,001$) среди больных 1 и 2-й групп соответственно.

Среди больных 1-й группы дефицитное потребление жирорастворимых витаминов А (93,3 и 54,8%, $\chi^2=6,8$; $p=0,009$) и витамина Е (80,0 и 48,4%, $\chi^2=4,2$; $p=0,041$) встречалось чаще в подгруппе больных с экскреторной недостаточностью ПЖ, чем в подгруппе больных с сохраненной экскреторной функцией ПЖ.

При однофакторном регрессионном анализе с независимыми переменными (наличие/отсутствие дефицитного потребления микроэлементов: витаминов А, В₁, В₂, С, Е, РР, железа, калия, кальция, магния, фосфора) и зависимыми переменными (наличие/отсутствие метаболических факторов риска, таких как АГ, ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия) в группе больных ОП и ХП шанс наличия гиперхолестеринемии ассоциирован с дефицитным потреблением витамина Е [Exp(B)=3,3, 95% ДИ 1,5–9,3; $p=0,027$].

Обсуждение

В систематическом обзоре и метаанализе проспективных когортных исследований (51 популяционное исследование

Таблица 4. Средние показатели суточного потребления витаминов и минеральных элементов в РП больных ОП, ХП и РПЖ*Table 4. Average indicators of daily consumption of vitamins and minerals in dietary intake in patients with AP, CP and PC*

Группа больных	ОП и ХП (n=55)	РПЖ (n=45)	P
Витамин А, мкг рет экв/сут	1284,4±258,5	2095,1±312,7	0,052
β -Каротин, мкг/сут	6477,8±778,0	10037,6±943,3	0,005
Витамин В ₁ , мг/сут	1,1±0,1	1,6±1,1	0,015
Витамин В ₂ , мг/сут	1,6±0,2	2,3±0,2	0,020
Витамин С, мг/сут	143,8±20,5	256,7±24,8	0,001
Витамин Е, мг ток экв/сут	16,4±1,7	19,4±2,1	0,271
Витамин РР, мг/сут	17,6±1,6	23,7±1,9	0,015
Железо, мг/сут	16,9±1,5	24,9±1,8	0,001
Калий, мг/сут	3192,4±282,3	4272,5±341,4	0,018
Кальций, мг/сут	794,5±68,9	1014,5±83,4	0,048
Магний, мг/сут	310,0±28,4	423,8±34,4	0,014
Натрий, мг/сут	4702,7±384,9	6072,0±465,6	0,028
Фосфор, мг/сут	1366,1±116,6	1809,0±141,0	0,019

Примечание. Сравнительный анализ средних уровней потребления витаминов и минеральных элементов проведен в множественном ковариационном анализе; исследуемые параметры стандартизованы по возрасту и ИМТ.

с участием более 3 млн человек и около 11 тыс. больных с заболеваниями ПЖ) изучено влияние 31 фактора риска [30]. Три из них признаны наиболее важными при заболеваниях ПЖ: табакокурение (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,54–2,27), ожирение (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,15–1,92), интенсивное потребление алкоголя (ОШ 1,37; ДИ 95%, 1,19–1,58), причем табакокурение и интенсивное потребление алкоголя оказывали большее влияние на риск ОП и ХП, чем на РПЖ [30]. Однако имеются и противоположные данные. Как известно, только у 3–5% злоупотребляющих алкоголем лиц развивается ХП, что позволяет предположить, что в дополнение к эффектам алкоголя другие факторы риска должны играть ключевую роль при прогрессировании заболевания ПЖ [31]. Этанол увеличивает риск ОП при наличии второго фактора риска, например, табакокурения [31]. В нашем исследовании табакокурение и потребление алкоголя ≥ 1 раза в неделю часто встречались у одних и тех же больных. В экспериментальных исследованиях показано, что алкоголь может усиливать действие других факторов на ПЖ: для инициирования ОП в модели на животных необходимы супрафизиологические дозы холецистокинина или его аналога церулеина при добавлении алкоголя в достаточно физиологических дозах [32].

Систематический обзор связи диеты с ОП не подтвердил роль несбалансированного РП как единственной причины заболевания: длительная диета, обогащенная белками, жирами, может работать как кофактор с желчными камнями или алкоголем, вызывая приступ ОП [18]. Наиболее значимыми пищевыми факторами в развитии ХП являются употребление

мяса, жирных мясных бульонов ($\chi^2=34,9$, $p=0,001$) и выпечки ($\chi^2=20,98$, $p=0,01$) [33]. Показано, что наиболее значимыми панкреопротективными факторами в диете являются потребление овощей (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88) и фруктов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,90) [30]. Потребление овощей более тесно связано с защитой от ОП, потребление фруктов – от РПЖ [34]. Вероятный механизм влияния РП с высоким содержанием жиров и калорий на развитие РПЖ изучен в экспериментальном исследовании [35]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров и калорий отмечены более обширное воспаление, фиброз ПЖ и более значительно прогрессирующие панкреатические интраэпителиальные неоплазии, что связано с нарушением регуляции аутофагии в очагах неоплазий, а при секвенировании экзона указанных неоплазий выявлены многочисленные генетические мутации, в частности, уникальная мутация в киназном домене mTOR, характерная для высокожировой диеты [32]. Кроме того, интересным является не только изучение РП в качестве триггерного фактора воспалительных заболеваний ПЖ, но и особенности фактического питания (дефицитное потребление макро- и микронутриентов, витаминов), ассоциированные с уже приобретенными болезнями ПЖ. Наши данные сопоставимы с результатами ранее проведенного исследования, в котором показано, что больные ХП из-за появления абдоминальных болей значительно меняют РП в сторону уменьшения потребления минеральных элементов и витаминов по сравнению с группой контроля [36]. Однако существует и противоположное мнение: несмотря на то, что среди больных ХП показатели качества питания (индекс здорового питания, показатель средиземноморской диеты) ниже, потребление макронутриентов, жирорастворимых витаминов и СЭ РП не различалось по сравнению с контрольной группой [37].

В последние годы накопились данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминозы часто сопровождают болезни ПЖ [38–41]. В экспериментальном исследовании витамин-А-дефицитная диета вызывала внутриостровковую дилатацию сосудов ПЖ и уменьшение сывороточных уровней инсулина, глюкагона и С-пептида; дефицит витамина А изменял структуру и функции ПЖ, уменьшая клетки островков, возможно, вызывая клеточный стресс-опосредованный апоптоз и уменьшая стеароил-Ко-А-десатураза 1-опосредованный синтез олеиновой кислоты [38]. В нашем исследовании дефицитное потребление витаминов А и Е практически в 2 раза чаще обнаружено у больных 1-й группы с экскреторной недостаточностью. Уровни потребления водорастворимых витаминов и минеральных элементов также могут по-разному влиять на заболевания ПЖ. Так, в экспериментальном исследовании гиперфолатемия связана с улучшенным прогнозом вы-

живаемости при экскреторной недостаточности ПЖ [39], тогда как в метаанализе авторы сообщили об обратной связи между потреблением фолиевой кислоты и риском РПЖ [40]. Витамин В₁ необходим для нормальной функции ацинарных клеток ПЖ, а его дефицит негативно влияет как на экзокринную, так и на эндокринную функции ПЖ [41]. Добавление магния значительно снижает преждевременную активацию протеазы, уменьшает отек, некроз ПЖ и тяжесть ОП, тогда как пищевой дефицит магния увеличивает восприимчивость ПЖ к патологическим раздражителям (активация протеазы наблюдается даже при низких концентрациях церулеина, которые обычно не вызывают повреждений ПЖ) [42].

Заключение

Во многих исследованиях показана ассоциация поведенческих факторов риска (табакокурения, потребления алкоголя, фактического питания) с риском ОП, ХП, РПЖ. В нашем исследовании среди обследованных больных ОП, ХП и РПЖ не выявлено различий в частоте табакокурения и потребления алкоголя. Наиболее высокие показатели основных макронутриентов (кроме общего жира), СЭ РП, витаминов (кроме витаминов А, Е), минеральных элементов определены у больных РПЖ, чем в группе больных ОП и ХП. Среди больных ОП и ХП при экскреторной недостаточности ПЖ отмечено более низкое потребление жирорастворимых витаминов. Получены данные о связи гиперхолестеринемии с дефицитным потреблением витамина Е в группе больных ОП и ХП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № AAAA-A17-117112850280-2.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Е.Г. Веревкину за помощь в математических расчетах и кандидату медицинских наук, доценту кафедры внутренних болезней ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Т.С. Суворовой за помощь в наборе пациентов.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов

ПЖ – поджелудочная железа
РП – рацион питания
РПЖ – рак поджелудочной железы
СД – сахарный диабет
СЭ – суточная энергоценность
ХП – хронический панкреатит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит алкогольной этиологии. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):15-28 [Kucheryavy YuA. Chronic pancreatitis of alcoholic etiology. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):15-28 (in Russian)].
2. Loly JP, Meurisse N, Gast P, et al. Alcohol and Pancreatic Complications. *Rev Med Liege*. 2019;74(5-6):342-8.
3. Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T. Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas*. 2015;44(1):53-8. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0880
4. Wang YT, Gou YW, Jin WW, et al. Association Between Alcohol Intake and the Risk of Pancreatic Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212. DOI:10.1186/s12885-016-2241-1

5. Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol*. 2005;35(3):205-11 DOI:10.1016/j.alcohol.2005.03.010
6. Barreto SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? *Pancreatol*. 2016;16(2):157-63. DOI:10.1016/j.pan.2015.09.002
7. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. DOI:10.1007/s10654-017-0353-9
8. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;70(4):403-13. DOI:10.1093/aje/kwp134
9. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72. DOI:10.1093/annonc/mdl276
10. Andriulli A, Ippolito AM, Festa V, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency, as Assessed by Fecal Elastase-1 Levels, in Diabetic Patients: An Estimate of Prevalence in Prospective Studies. *J Diabetes Metab*. 2014;5:379. DOI:10.4172/2155-6156.1000379
11. Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of Smoking on the Risk of Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124075. DOI:10.1371/journal.pone.0124075
12. Law R, Parsi M, Lopez R. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2010;10(1):54-9. DOI:10.1159/000225927
13. Lin HH, Chang HY, Chiang YT. Smoking, drinking, and pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Pancreas*. 2014;43(7):1117-22. DOI:10.1097/MPA.0000000000000209
14. Sun X, Huang X, Zhao R, Chen B. Meta-analysis: Tobacco smoking may enhance the risk of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2015;15(3):286-94. DOI:10.1016/j.pan.2015.03.001
15. Shakeri R, Kamangar F, Mohamadnejad M, et al. Opium use, cigarette smoking, and alcohol consumption in relation to pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e3922. DOI:10.1097/MD.0000000000003922
16. Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-203. DOI:10.1016/j.sjbs.2016.05.012
17. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука, 2011 [Grigor'eva IN. Acute and chronic pancreatitis. Novosibirsk: Nauka, 2011 (in Russian)].
18. Thomas T, Mah L, Barreto SG. Systematic Review of Diet in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: A Tale of Too Much or Too Little? *J Gastroenterol*. 2012;18(5):310-5. DOI:10.4103/1319-3767.101124
19. Hong Y, Jia Y, Su Y, et al. High-Fat Diet Aggravates Acute Pancreatitis via TLR4-Mediated Necroptosis and Inflammation in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8172714. DOI:10.1155/2020/8172714
20. Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2019;8(8):E1098. DOI:10.3390/jcm8081098
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryaviy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2016;88(2):81-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688281-89
22. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol. Clin North Am*. 2018;47(1):95-106. DOI:10.1016/j.gtc.2017.09.004
23. Zheng J, Guinter MA, Merchant AT, et al. Dietary Patterns and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Nutr Rev*. 2017;75(11):883-908. DOI:10.1093/nutrit/nux038
24. Molina-Montes E, Sánchez M-J, Buckland G, et al. Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer*. 2017;116(6):811-20. DOI:10.1038/bjc.2017.14
25. Schulpen M, Peeters PH, van den Brandt PA. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis of Two Dutch Cohorts. *Int J Cancer*. 2019;144(7):1550-60. DOI:10.1002/ijc.31872
26. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*. 2016;45:819-25. DOI:10.1097/MPA.0000000000000657
27. Brunner E, Stallone D, Juneja M, et al. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr*. 2001;86(3):405-14. DOI:10.1079/bjn2001414
28. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Баева В.С., и др. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода. *Вопр. питания*. 1998;67(3):8-13 [Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, et al. Development of the method of research of actual nutrition according to the analysis of the frequency of food consumption: the creation of a questionnaire and an overall assessment of the reliability of the method. *Problems of Nutrition*. 1998;67(3):8-13 (in Russian)].
29. Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы). *Международ. эндокринологический журн*. 2018;14(1):55-9 [Daminova LT, Muminova SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review). *International Journal of Endocrinology*. 2018;14(1):55-9 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093
30. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(10):1635-44. DOI:10.1016/j.cgh.2014.01.038
31. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1702-12. DOI:10.1007/s10620-017-4602-2
32. Singhvi A, Yadav D. Myths and Realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):355-61. DOI:10.1097/MOG.0000000000000466
33. Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М., Григус Я.И. Характеристика особенностей питания больных хроническим панкреатитом в городской и сельской местности. *Вятский мед. вестн*. 2018;1(57):51-7 [Mikhailova OD, Vakhrushev YM, Grigus YI. Characteristics of the nutritional characteristics of patients with chronic pancreatitis in urban and rural areas. *Vyatska Medical Bulletin*. 2018;1(57):51-7 (in Russian)].
34. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors Affecting Outcome in Acute Hypertriglyceridemic Pancreatitis Treated with Plasma Exchange: An Observational Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(7):e0102748. DOI:10.1371/journal.pone.0102748
35. Chang HH, Moro A, Takakura K, et al. Incidence of Pancreatic Cancer Is Dramatically Increased by a High Fat, High Calorie Diet in KrasG12D Mice. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184455. DOI:10.1371/journal.pone.0184455
36. Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(2):69-72.
37. Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, et al. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2318-26. DOI:10.1007/s10620-019-05536-3
38. Reddy MRG, Venkata MS, Putcha UK, Jeyakumar SM. Vitamin A deficiency induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in pancreatic islet cells: Implications of stearoyl-CoA desaturase 1-mediated oleic acid synthesis. *Exp Cell Res*. 2018;364(1):104-12. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.01.040
39. Soetart N, Rochel D, Drut A, Jaillard L. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: An observational cohort study of 299 dogs. *Vet J*. 2019;243:15-20. DOI:10.1016/j.tvjl.2018.11.003
40. Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(6):407-13. DOI:10.1093/jnci/djj094
41. Sabui S, Subramanian VS, Kapadia R, Said HM. Adaptive regulation of pancreatic acinar mitochondrial thiamin pyrophosphate uptake process: possible involvement of epigenetic mechanism(s). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;31(5):G448-55. DOI:10.1152/ajpgi.00192.2017
42. Schick V, Scheiber JA, Mooren FC, et al. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut*. 2014;63(9):1469-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304274

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2020



OMNIDOCTOR.RU

Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

А.Е. Носов[✉], М.Т. Зенина, О.Ю. Горбушина, А.С. Байдина, Е.М. Власова, В.Б. Алексеев

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь, Россия

Аннотация

Цель. Изучить значимость клинико-лабораторных неинвазивных индексов в сочетании с индексом инсулинорезистентности в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при скрининговых обследованиях.

Материалы и методы. В исследование включены 348 работников нефтедобывающего предприятия. Выполнялось ультразвуковое сканирование (УЗИ) печени с оценкой критериев НАЖБП. Вычислялись индексы: fatty liver index (FLI), hepatic steatosis index (HSI), lipid accumulation products (LAP), индекс инсулинорезистентности (HOMA1-IR). Прогностическая значимость данных индексов в отношении вероятности диагностики НАЖБП по данным УЗИ изучалась в моделях однофакторной и многофакторной логистической регрессии с выполнением ROC-анализа.

Результаты. Индексы FLI, HSI и HOMA1-IR в моделях однофакторной логистической регрессии показали высокую статистическую значимость в диагностике НАЖБП с хорошей калибрационной способностью моделей. Доля правильной бинарной классификации в отношении наличия/отсутствия НАЖБП составила для FLI 82,4%, для HSI – 79,7%, а для HOMA1-IR – 72,7% ($p < 0,001$). По данным ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) при диагностике НАЖБП составила для этих индексов 0,917 (95% доверительный интервал – ДИ 0,889–0,945), 0,880 (95% ДИ 0,846–0,915) и 0,849 (95% ДИ 0,764–0,934) соответственно. Многофакторная логистическая регрессионная модель с включением FLI и HOMA1-IR позволила достичь правильной бинарной классификации в отношении НАЖБП в 84,2% случаев, а в ROC-анализе на основании предсказанных в многофакторной логистической модели вероятностей в качестве тестируемой переменной и НАЖБП при УЗИ в качестве переменной состояния установили значение $AUC = 0,933$ (95% ДИ 0,882–0,985).

Заключение. Изученные клинико-лабораторные индексы (FLI, HSI, HOMA1-IR) обладают высокой диагностической значимостью в отношении НАЖБП, установленной по ультрасонографическим критериям. Применение предложенной двухфакторной логистической модели позволяет в условиях массового обследования достаточно точно прогнозировать наличие НАЖБП без дополнительного широкого привлечения специалистов ультразвуковой диагностики в целях рационального использования медицинских ресурсов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ультразвуковое сканирование печени, инсулинорезистентность, индексы стеатоза

Для цитирования: Носов А.Е., Зенина М.Т., Горбушина О.Ю., Байдина А.С., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 883–889. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200973

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies

Aleksandr E. Nosov[✉], Mariia T. Zenina, Olga Yu. Gorbushina, Anastasiia S. Baidina, Elena M. Vlasova, Vadim B. Alekseev

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

Abstract

Aim. To study the significance of clinical and laboratory non-invasive indexes along with the insulin resistance index when carrying out diagnostic assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) during screening examinations.

Materials and methods. The study involved 348 employees working at oil-production enterprises. An ultrasound scanning of the liver was carried out to assess the criteria of NAFLD. The following indexes were calculated: fatty liver index (FLI), hepatic steatosis index (HSI), lipid accumulation products (LAP), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA1-IR). The prognostic significance of these indexes in relation to the probability of NAFLD diagnosis based on ultrasound data was studied using single-factor and multi-factor logistic regression models followed by ROC-analysis.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Носов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. стационаром (отд-ние профпатологии терапевтического профиля). Тел.: +7(342)236-87-80; e-mail: nosov@fcrisk.ru; ORCID: 0000-0003-0539-569X

Зенина Мария Талгатовна – врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-6623-3075

Горбушина Ольга Юрьевна – врач-терапевт стационара (отд-ние профпатологии терапевтического профиля). ORCID: 0000-0002-7592-3219

Байдина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог консультативно-поликлинического отд-ния. ORCID: 0000-0003-3131-5868

Власова Елена Михайловна – канд. мед. наук, зав. центром профессиональной патологии. ORCID: 0000-0003-3344-3361

Алексеев Вадим Борисович – д-р мед. наук, дир. ORCID: 1000-0001-5850-7232

[✉]Aleksandr E. Nosov. E-mail: nosov@fcrisk.ru; ORCID: 0000-0003-0539-569X

Mariia T. Zenina. ORCID: 0000-0001-6623-3075

Olga Yu. Gorbushina. ORCID: 0000-0002-7592-3219

Anastasiia S. Baidina. ORCID: 0000-0003-3131-5868

Elena M. Vlasova. ORCID: 0000-0003-3344-3361

Vadim B. Alekseev. ORCID: 1000-0001-5850-7232

Results. The FLI, HSI, and HOMA1-IR indexes in single-factor logistic regression models showed a high statistical significance when carrying out diagnostic assessment the NAFLD with good model calibration capability. The percentage of correct binary classification regards the presence/absence of NAFLD amounted to 82.4% for FLI, 79.7% for HSI, and 72.7% for HOMA1-IR ($p < 0.001$). According to the ROC-analysis, the area under the curve (AUC) by the NAFLD diagnostic assessment was 0.917 (95% CI 0.889–0.945); 0.880 (95% CI 0.846–0.915) and 0.849 (95% CI 0.764–0.934), respectively. The multi-factor logistic regression model with the inclusion of FLI and HOMA1-IR 72.7% enabled us to achieve the correct binary classification in terms of NAFLD in 84.2% of cases. When it comes to the ROC-analysis, considering the probabilities predicted in the multi-factor logistic model as the test variable and NAFLD in ultrasound examination as the state variable, it was possible to set the value of AUC 0.933 (95% CI 0.882–0.985).

Conclusion. The studied clinical and laboratory indexes (FLI, HSI, HOMA1-IR) have a high diagnostic significance regarding NAFLD diagnosed using ultrasonographic criteria. The application of the proposed two-factor logistics model makes it possible to predict the presence of NAFLD when examining a large number of patients, without involving additional ultrasound diagnostics specialists in order to use medical resources rationally.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, ultrasound scanning of the liver, insulin resistance, steatosis indexes

For citation: Nosov AE, Zenina MT, Gorbushina OYu, Baidina AS, Vlasova EM, Alekseev VB. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 883–889. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200973

В большинстве стран мира неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает все большую долю в структуре хронических болезней печени. Рост распространенности данной патологии преимущественно ассоциирован с ростом заболеваемости ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [1, 2]. НАЖБП различной степени выявляется у более чем 1/4 населения Европы. Прогрессирование заболевания может приводить у ряда пациентов к тяжелому поражению печени (фиброз, цирроз) с летальным исходом, при этом прогнозируется, что в ближайшем будущем НАЖБП может стать основным показанием к трансплантации печени [1, 3]. Развитие НАЖБП независимо от других факторов связано с увеличением заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2-го типа [4–6]. Диагностика НАЖБП включает в себя как объективное исследование, так и лабораторно-инструментальные методики с последующей гистологической верификацией заболевания. Большая распространенность НАЖБП в условиях дефицита медицинских ресурсов диктует необходимость поиска и верификации простых в исполнении, экономически доступных показателей, позволяющих с большой степенью вероятности диагностировать НАЖБП без привлечения высокоточных инструментальных, а также инвазивных методов исследования. Предложенные для таких целей индексы (fatty liver index – FLI, hepatic steatosis index – HSI, lipid accumulation products – LAP) позволяют с определенной вероятностью предсказать наличие НАЖБП при последующих инструментальных исследованиях. Одновременное использование в прогностической модели индекса инсулинорезистентности может повысить информативность модели для диагностики в условиях массовых обследований.

Цель исследования – изучить значимость клинко-лабораторных неинвазивных индексов в сочетании с индексом инсулинорезистентности в диагностике НАЖБП при скрининговых обследованиях.

Материалы и методы

В исследование включены 348 работников нефтедобывающего предприятия. Все работники мужского пола, средний возраст обследованных составил $38,8 \pm 10,5$ года (с диапазоном возраста от 22 до 60 лет). Критерии исключения: в исследование не включались лица, употребляющие алкоголь в дозе более 30 г в день (в пересчете на этанол), имеющие тяжелую патологию печени (в том числе вирусный гепатит) и почек (хроническая болезнь почек III стадии и более), злокачественные новообразования и принимающие лекарственные препараты, способные вызвать развитие НАЖБП. На момент исследования курили 41,2% обследованных работников.

Артериальное давление (АД) определялось аускультативным методом с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интер-

валом 5 мин в положении сидя в покое, для анализа использовали среднюю величину двух измерений. Повышенным АД считали систолическое 140 мм рт. ст. и выше, диастолическое 90 мм рт. ст. и выше. Окружность талии (ОТ) измерялась на уровне пупка, на середине расстояния между верхним краем подвздошной кости и нижним краем реберной дуги. Увеличенной ОТ считали 94 см и более. Определялись натошак уровень глюкозы крови, концентрация холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) по стандартным биохимическим методикам. Концентрация С-пептида в крови определялась методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (исследование С-пептида проведено у 77 человек).

Метаболический синдром (МС) устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями [7]: основной критерий (ОТ > 94 см), дополнительные критерии (повышение АД 140/90 мм рт. ст. и выше; повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л, повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, глюкоза в плазме крови натошак более 6,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев является основанием для диагностики МС.

В обследованной выборке у 109 человек установлен МС по приведенным критериям диагностики. Кроме того, ОТ > 94 см с количеством дополнительных критериев менее 2 имели дополнительно 77 человек. Из них глюкоза более 6,1 ммоль/л зафиксирована у 2 человек, ЛПНП > 3 ммоль/л – у 21 человека, ЛПВП < 1 – у 3 человек, ТГ > 1,7 – у 14 человек и артериальная гипертензия – у 9 человек.

Ультразвуковое сканирование печени осуществлялось по стандартной методике в утренние часы при соблюдении условия воздержания от приема пищи пациентом в течение 8–12 ч на аппарате экспертного класса VIAMOSSA-640A (Toshiba, Япония) с использованием конвексного мультиточечного датчика с центральной частотой 3,5 МГц. Диагностика НАЖБП проводилась в соответствии с принятыми критериями [8].

Сканирование проводилось в трех плоскостях со стороны эпигастрия и правого подреберья – косой, продольной и поперечной. Использовался также доступ через межреберья по передней подмышечной и срединно-ключичной линиям. Исследование проводилось лежа на спине, левом боку; в различных фазах дыхания – при максимальном вдохе, на выдохе, при нормальном дыхании.

Наличие НАЖБП устанавливалось по следующим критериям: увеличение размеров печени (в большей степени за счет толщины долей), закругленность нижнего края, повышение эхогенности паренхимы печени с возможным

Таблица 1. Сопряженность МС и наличия НАЖБП по данным УЗИ

Table 1. The conjugation of metabolic syndrome (MS) and the presence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) according to ultrasound data

	НАЖБП		Всего
	по ультразвуковым критериям		
	НАЖБП нет	НАЖБП есть	
МС нет, абс. (%)	146 (61,1)	93 (38,9)	239
МС есть, абс. (%)	6 (5,5)	103 (94,5)	109
Всего	152	196	348

наличием участков неизменной паренхимы в IV, V, I сегментах, снижение звукопроводимости в глубоких отделах, ухудшение визуализации мелких ветвей печеночных вен и/или воротной вены. Важно, что структура печени всегда являлась однородной, отсутствовало изменение внешнего контура и сосудистого рисунка). Критерии НАЖБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в обследованной выборке имел 201 (57,8%) человек.

Индекс FLI рассчитывался по формуле:

$$FLI = e^y / (1 + e^y) \times 100,$$

где $y = 0,953 \times \ln(TG, \text{ ммоль/л}) + 0,139 \times \text{ИМТ}(\text{кг/м}^2) + 0,718 \times \ln(GGT, \text{ ед/л}) + 0,053 \times \text{ОТ}(\text{см}) - 15,745$ (использовался онлайн-калькулятор <http://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>) (1).

Индекс HSI рассчитывался по формуле:

$$HSI = 8 \times \text{АЛТ}(\text{ед/л}) / \text{АСТ}(\text{ед/л}) + \text{ИМТ}(\text{кг/м}^2) \quad (2).$$

Индекс LAP рассчитывался по формуле:

$$LAP = (\text{ОТ}(\text{см}) - 65) \times TG(\text{ммоль/л}) \quad (3).$$

Индекс инсулинорезистентности (НОМА1-IR) рассчитывался с использованием в формуле концентрации С-пептида крови вместо концентрации инсулина по формуле, предложенной X. Li и соавт. [9–12]:

$$\text{НОМА1-IR} = 1,5 + \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} \times \text{уровень С-пептида натощак (пмоль/л)} / 2800.$$

Индекс НОМА1-IR определен у 77 человек, среди которых НАЖБП, согласно ультразвуковым критериям, имела у 47 человек при отсутствии такового у 30 человек.

Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 22. Прогностическая значимость изучаемых параметров (МС, FLI, HSI, НОМА1-IR) в отношении вероятности диагностики НАЖБП по данным УЗИ изучена в моделях однофакторной и многофакторной логистической регрессии с последующим выполнением ROC-анализа.

Выполнено построение моделей однофакторной и многофакторной логистической регрессии, описываемой формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (4),$$

где p – вероятность наличия НАЖБП по данным УЗИ;

x – независимый фактор;

b_0, b_1, b_i – коэффициенты многофакторной математической модели.

Порогом отсеивания при бинарной классификации (наличие/отсутствие критериев НАЖБП) для модели считали вероятность 0,5.

Выполнялось построение ROC (receiver operating characteristic)-кривой для каждого тестируемого фактора, а также для массива прогнозной вероятности, определенной с помощью многофакторной логической модели, с целью оценки качества бинарной классификации. Определялась площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC). Качество модели по AUC оценивали следующим образом:

- 0,9–1,0 – отличное;
- 0,8–0,9 – очень хорошее;
- 0,7–0,8 – хорошее;
- 0,6–0,7 – среднее;
- 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона и V Крамера.

При использовании статистических процедур достаточным уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.), Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Программа исследования одобрена этическим комитетом ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН (протокол №86 от 13.05.2019). Все пациенты информированы о цели проведения исследования, получено добровольное информированное согласие.

Результаты

Данные о выявленных случаях НАЖБП на основании ультразвуковых критериев у лиц с наличием МС и без такового представлены в **табл. 1**. Наличие МС статистически значимо связано с выявлением случаев НАЖБП при УЗИ (χ^2 Пирсона 94,014; $p < 0,001$; V Крамера 0,52; $p < 0,001$), в то же время более 1/3 обследованных имели критерии НАЖБП при отсутствии МС. Этот факт означает, что отсутствие у пациента МС не дает основания исключить наличие НАЖБП и требует применения более чувствительных методик скрининга.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от наличия в клинике МС представлены в **табл. 2**. Введение МС в качестве бинарной номинальной переменной в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 476,9 до 365,9, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,366. Значение χ^2 составило 74,6 с уровнем значимости $p < 0,001$. Наблюдалось повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 56,3% на шаге 0 до 71,6% на шаге 1 с чувствительностью 52,6% и специфичностью 96%.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения FLI представлены в **табл. 3**. Введение FLI в модель привело к снижению значения -2Log

Таблица 2. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от наличия МС

Table 2. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the presence of MS

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
МС	3,294	0,440	55,9	<0,001	26,950	11,367	63,892
Константа	-0,451	0,133	11,6	<0,001	0,637		

Таблица 3. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения FLI
Table 3. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the FLI value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,077	0,007	106,231	<0,001	1,080	1,064	1,096
Константа	-3,621	0,388	87,092	<0,001	0,027		

Таблица 4. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения HSI
Table 4. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the HSI value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
HSI	0,387	0,042	84,453	<0,001	1,473	1,356	1,600
Константа	-12,307	1,350	83,166	<0,001	0,00		

Таблица 5. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения LAP
Table 5. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the LAP value

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
LAP	0,058	0,007	72,177	<0,001	1,060	1,046	1,074
Константа	-2,301	0,288	63,652	<0,001	0,100		

Таблица 6. Параметры логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения HOMA1-IR
Table 6. Parameters of the logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD depending on the value of HOMA1-IR

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
HOMA1-IR	2,265	0,601	14,184	<0,001	9,629	2,963	31,295
Константа	-6,329	1,724	13,478	<0,001	0,002		

Примечание. Здесь и далее в табл. 7, 8: HOMA1-IR – индекс инсулинорезистентности с использованием концентрации С-пептида.

likelihood с 474,7 до 255,9, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,627. Значение χ^2 составило 218,8 с уровнем значимости $p < 0,001$. Отмечено повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 56,8% на шаге 0 до 82,4% на шаге 1 с чувствительностью 82,2% и специфичностью 82,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,162 (модель хорошо отражает фактические данные).

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения HSI представлены в **табл. 4**.

Введение HSI в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 478,0 до 298,0, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,54, значение χ^2 – 180,0 с уровнем значимости $p < 0,001$. Повышение доли случаев правильной бинарной классификации составило с 57,1% на шаге 0 до 79,7% на шаге 1 с чувствительностью 82,0% и специфичностью 76,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,336.

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения LAP представлены в **табл. 5**. Введение LAP в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 478,0 до 312,2, коэффициент детерминации

R^2 Найджелкерка составил 0,507, а значение χ^2 составило 165,9 с уровнем значимости $p < 0,001$. Установлено повышение доли случаев правильной бинарной классификации с 57,1% на шаге 0 до 79,1% на шаге 1 с чувствительностью 76,0% и специфичностью 83,3%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,013 ($p < 0,05$ свидетельствует о недостаточной калибрационной способности модели вследствие статистически значимых различий между ожидаемыми и наблюдаемыми вероятностями).

Параметры модели логистической регрессии вероятности наличия ультразвуковых критериев НАЖБП в зависимости от значения HOMA1-IR представлены в **табл. 6**.

Введение HOMA1-IR в модель привело к снижению значения -2Log likelihood с 102,9 до 70,7, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,464, а значение χ^2 – 32,2 с уровнем значимости $p < 0,001$. Доля правильной бинарной классификации увеличилась с 61,0% на шаге 0 до 72,7% на шаге 1 с чувствительностью 76,6% и специфичностью 66,7%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость 0,116.

ROC-анализ для подтверждения диагностической значимости тестируемых показателей (FLI, HSI, HOMA1-IR) в отношении выявления НАЖБП при УЗИ приведен в **табл. 7** и на **рис. 1, 2**. В **табл. 7** не представлен MC, так как его значение

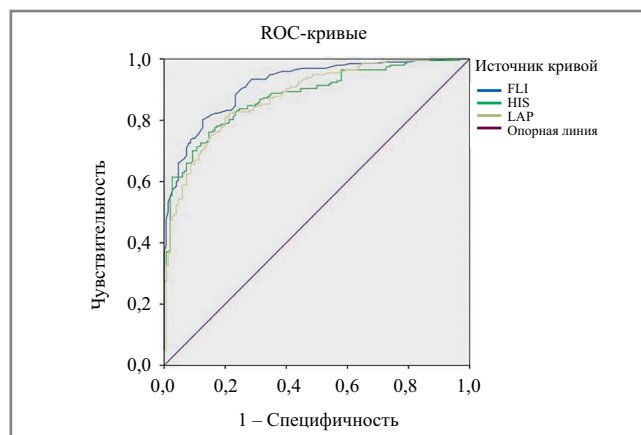


Рис. 1. ROC-кривые для индексов FLI, HSI, LAP и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 1. ROC-curves for FLI, HSI, LAP and NAFLD indices according to ultrasound data.

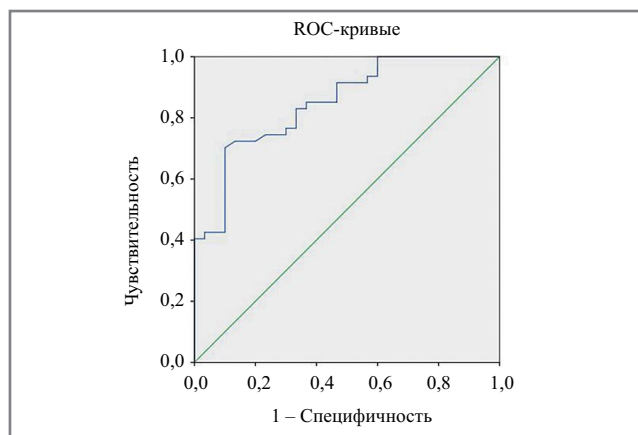


Рис. 2. ROC-кривые для индекса HOMA1-IR и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 2. ROC-curves for the HOMA1-IR index and NAFLD according to ultrasound data.

Таблица 7. Результаты ROC-анализа параметров регрессионных моделей

Table 7. Results of ROC-analysis of parameters of regression models

Переменные результата проверки	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка*	p^{**}	Асимптотический 95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,917	0,014	<0,001	0,889	0,945
HSI	0,880	0,018	<0,001	0,845	0,915
LAP	0,878	0,018	<0,001	0,843	0,914
HOMA1-IR	0,849	0,043	<0,001	0,764	0,934

*В соответствии с непараметрическим предположением; **нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5.

носит бинарный характер. Наибольшей диагностической значимостью обладает FLI (качество модели характеризуется как отличное – AUC>0,9), несколько меньшей предсказательной способностью обладают HSI и HOMA1-IR (качество модели характеризуется как очень хорошее – AUC>0,8).

Согласно матрице ROC-анализа для FLI значение cut-off=48 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 82%, а специфичность – 83% (для традиционно принятых cut-off точек FLI=30 чувствительность составила 96%, специфичность – 59%; для FLI=60 чувствительность – 74%, специфичность – 91%). Для HSI значение cut-off=32 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 80%, а специфичность – 81% (для традиционно принятых cut-off точек HSI=30 чувствительность составила 89%, специфичность – 59%; для HSI=36 чувствительность – 56%, специфичность – 97%).

Для HOMA1-IR по данным ROC-анализа значение cut-off=2,93 в диагностике НАЖБП имело чувствительность 72%, а специфичность – 87% (для уровня рекомендованного значения cut-off инсулинорезистентности равном 2,5 чувствительность составила 92%, специфичность – 43%).

Одновременное введение в логистическую регрессионную модель двух факторов – FLI (как показавшего наибольшую значимость в диагностике НАЖБП) и HOMA1-IR (как индекса, характеризующего инсулинорезистентность на основании учета нарушений углеводного обмена), привело к снижению значения -2Log likelihood с 101,9 до 46,7, а коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка составил 0,70. Значение χ^2 составило 55,3 с уровнем значимости $p<0,001$. Повышение доли случаев правильной бинарной классификации составило с 60,5% на шаге 0 до 84,2% на шаге 1 с чувствительностью 87,0% и специфичностью 80%. Проверка согласия Хосмера–Лемешева показала значимость

0,96. Параметры двухфакторной модели логистической регрессии приведены в табл. 8.

Уравнение двухфакторной логистической регрессии вероятности наличия НАЖБП от уровня FLI и HOMA1-IR выглядит следующим образом:

$$p=1/1+e^{-(-8,51+0,068 \times FLI+1,724 \times HOMA1-IR)}$$

ROC-анализ на основании предсказанных в многофакторной логистической модели вероятностей в качестве тестируемой переменной и НАЖБП при УЗИ в качестве переменной состояния позволил установить значение AUC=0,933 (95% доверительный интервал – ДИ 0,882–0,985) с уровнем значимости $p<0,001$, что свидетельствует об отличном качестве предложенной диагностической модели (рис. 3).

Обсуждение

Проблема широкого распространения НАЖБП с необходимостью инструментального и гистологического подтверждения диагноза обуславливает большую нагрузку на систему здравоохранения. Большая часть случаев НАЖБП остается в рамках стеатоза печени, только у 10–25% из числа больных НАЖБП выявляется неалкогольный стеатогепатит, а у 20% лиц со стеатогепатитом развивается фиброз печени [3]. Предположение о наличии НАЖБП у клиницистов обычно возникает в отношении пациентов с МС и повышением печеночных ферментов. Однако, по данным J. Browning и соавт., до 80% пациентов с НАЖБП не имеют отклонений в уровнях ферментов [13]. Более того, учитывая большую распространенность НАЖБП в популяции, имеется достаточно большая вероятность, что референсные показатели ферментов печени, используемые в клинической практике, существенно завышены (для пациентов с индексом массы

Таблица 8. Параметры многофакторной логистической регрессионной модели вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения FLI и HOMA1-IR

Table 8. Parameters of the multivariate logistic regression model of the probability of the presence of NAFLD, depending on the value of FLI and HOMA1-IR

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						нижняя граница	верхняя граница
FLI	0,068	0,018	13,661	<0,001	1,070	1,032	1,109
HOMA1-IR	1,724	0,841	4,198	0,040	5,606	1,078	29,163
Константа	-8,510	2,700	9,931	0,002	0,001		

тела – ИМТ<25 кг/м² нормальным уровнем АЛТ предлагается считать менее 30 ед/л [14]. Учитывая влияние большого количества факторов на развитие НАЖБП, в клинической практике предложен ряд количественных индексов (FLI, HSI, LAP), включающих в себя как антропометрические, так и лабораторные критерии и позволяющих определить дальнейшую тактику ведения пациентов. Ультразвуковой метод диагностики имеет хорошие чувствительность (85%) и специфичность (95%) по отношению к морфологическому методу в диагностике умеренной и тяжелой НАЖБП, когда более 20–30% гепатоцитов подвержено жировой дистрофии [15], поэтому большинство индексов НАЖБП оценивалось именно в отношении ультразвуковых критериев. FLI и LAP разработаны итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. [16–19], а HSI предложен в Корее J. Lee и соавт. [20]. Исследование D. Cuthbertson и соавт. показало, что FLI и LAP хорошо прогнозируют само наличие НАЖБП, но не обладают способностью предсказывать массовое содержание липидов в печени [21]. На основании популяционных исследований предложены значения данных индексов, подтверждающие либо исключающие наличие НАЖБП: для FLI – значение менее 30 исключает НАЖБП, а более 60 – подтверждает, для HSI такими значениями являются 30 и 36. Значения между ними предложено считать промежуточными и требующими дополнительных методов исследования [19, 20]. В оригинальном исследовании G. Bedogni и соавт. для диагностики НАЖБП AUC для индекса FLI составила 0,85 (95% ДИ 0,82–0,89) для европейской популяции. J. Zhu и соавт. на азиатской популяции (Китай) показали AUC для FLI 0,88 (95% ДИ 0,87–0,89), X. Huang и соавт. – 0,834 (95% ДИ 0,825–0,842), B. Yang и соавт. – 0,827 (95% ДИ 0,822–0,831). В нашем исследовании значение AUC для FLI оказалось выше, чем в приведенных работах, и составило 0,917 (95% ДИ 0,89–0,95). Оптимальное соотношение чувствительности (82%) и специфичности (72%) для FLI по данным G. Bedogni и соавт. установлено при его значении более 40, а по данным J. Zhu и соавт. – при значении 30,4 с чувствительностью 83% и специфичностью 77% [16, 19, 22, 23]. В нашем исследовании оптимальное соотношение чувствительности (82%) и специфичности (83%) достигнуто при значении FLI равном 48.

Для индекса HSI в исследовании J. Lee и соавт. [20] в диагностике НАЖБП AUC составила 0,812 (95% ДИ 0,801–0,824), по данным J. Zhu и соавт. [19] – 0,833 (95% ДИ 0,825–0,841), а в нашем исследовании – 0,880 (95% ДИ 0,845–0,915).

Логистическая регрессионная модель прогноза вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения индекса LAP в нашем исследовании показала недостаточное соответствие предсказанных и фактических данных по критерию Хосмера–Лемешева, что не позволяет использовать ее в практическом аспекте.

Индекс инсулинорезистентности HOMA1-IR, предусматривающий замену в формуле инсулина на С-пептид, предло-

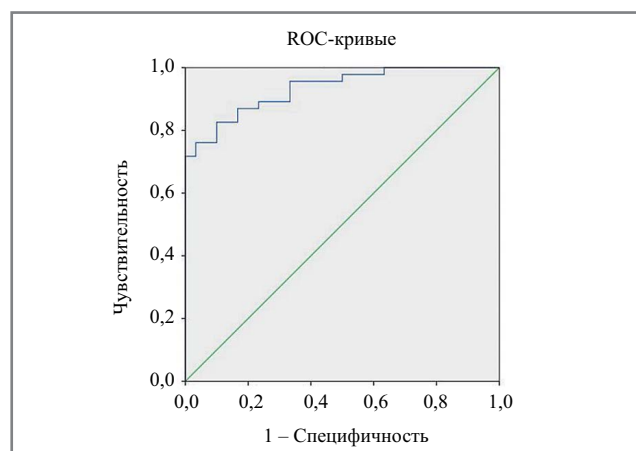


Рис. 3. ROC-кривые для прогнозной вероятности на основе многофакторной логистической модели и НАЖБП по данным УЗИ.

Fig. 3. ROC-curves for predicted probability based on multivariate logistic model and NAFLD from ultrasound data.

жен в 2004 г. X. Li и соавт. [9] и в дальнейшем использовался в научных исследованиях [10–12]. Использование в формуле именно С-пептида обосновывается тем, что С-пептид не подвергается значимому клиренсу в печени и имеет более стабильную линейную кинетику [11]. В исследовании P. Basukala и соавт. приводятся данные о том, что значение этого индекса более 2,5 характеризует наличие инсулинорезистентности [10]. Поскольку одним из ключевых патогенетических механизмов развития НАЖБП является именно инсулинорезистентность [1], для построения модели многофакторной логистической регрессии в целях прогнозирования наличия НАЖБП нами выбран индекс FLI (как показавший наибольшую прогностическую значимость как по результатам нашего исследования, так и по данным литературы) в сочетании с индексом HOMA1-IR. Модель показала независимую прогностическую значимость каждого параметра (FLI и HOMA1-IR) с хорошей итоговой чувствительностью (87%) и специфичностью (80%) и AUC=0,933, полученной при ROC-анализе, где в качестве тестируемой переменной выступали предсказанные на основе модели вероятности наличия НАЖБП при УЗИ. Результаты исследования позволяют рекомендовать предложенную диагностическую модель для клинической практики в условиях массовых обследований.

Заключение

При скрининговом обследовании сотрудников нефтедобывающего предприятия наибольшая информативность для прогнозирования наличия НАЖБП при УЗИ выявлена для индекса FLI. Введение в прогностическую модель индекса

НОМА1-IR дополнительно к FLI повышает предсказательную способность модели в отношении наличия НАЖБП, установленной по ультрасонографическим критериям; качество модели по результатам ROC-анализа характеризуется как отличное. Применение предложенной двухфакторной логистической модели позволяет в условиях массового обследования достаточно точно прогнозировать наличие НАЖБП и проводить профилактические и терапевтические вмеша-

тельства без дополнительного широкого привлечения специалистов ультразвуковой диагностики в целях рационального использования медицинских ресурсов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ – окружность талии
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холестерин
FLI (fatty liver index) – жировой индекс печени
НОМА1-IR – индекс инсулинорезистентности
HSI (hepatic steatosis index) – индекс стеатоза печени
LAP (lipid accumulation products) – продукты накопления липидов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):314-22. DOI:10.1136/postgradmedj-2018-136316
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016;9(2):65-90. DOI:10.1159/000443344
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54. DOI:10.1016/j.cgh.2014.04.014
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012
- Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
- Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2005 [A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. Ed. VV Mitkov. Moscow: Vidar-M, 2005 (in Russian)].
- Li X, Zhou Z, Qi H, et al. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 2004;29(4):419-23
- Basukala P, Jha B, Yadav BK, Shrestha PK. Determination of Insulin Resistance and Beta-Cell Function Using Homeostatic Model Assessment in Type 2 Diabetic Patients at Diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2018;9(3):790. DOI:10.4172/2155-6156.1000790
- Валеева В.Ф., Нуруллина Г.И. Диагностическая ценность С-пептида и модифицированных индексов НОМА при различных нарушениях углеводного обмена на фоне терапии глюкокортикоидами. *Мед. вестн. юга России*. 2018;9(1):23-31 [Valeeva FV, Nurullina GI. C-peptide and modified HOMA-index in different carbohydrate metabolism disturbances during glucocorticoid therapy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(1):23-31 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-1-23-31
- Nurullina G. The role of HOMA-IR and HOMA-ISLET indices in different carbohydrate metabolism disorders during glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1161. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5721
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95. DOI:10.1002/hep.20466
- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-10. DOI:10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006
- Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017;72:57-65. DOI:10.1016/j.metabol.2017.04.003
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(33). DOI:10.1186/1471-230X-6-33
- Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10(98). DOI:10.1186/1471-230X-10-98
- Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(9):1035-8. DOI:10.1038/ejcn.2012.83
- Zhu J, He M, Zhang Y, et al. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. *Endocr J*. 2018;65(3):373-81. DOI:10.1507/endocr.EJ17-0466
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42:503-8. DOI:10.1016/j.dld.2009.08.002
- Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):561-9. DOI:10.1530/EJE-14-0112
- Huang X, Xu M, Chen Y, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine*. 2015;94(40):e1682. DOI:10.1097/MD.0000000000001682
- Yang BL, Wu WC, Fang KC, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120443. DOI:10.1371/journal.pone.0120443

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом

А.И. Павлов¹, А.Ф. Иволгин¹, С.В. Катенко¹, М.Н. Еремин², О.Б. Левченко², А.И. Молодова^{✉2}, А.Г. Каракозов²

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ эффективности терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с выраженным астеническим синдромом.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2019 г. на базе центра гастроэнтерологии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» обследованы и пролечены 247 пациентов с НАЖБП, в том числе в стадии стеатогепатита, и выраженным астеническим синдромом. В основную группу вошли 124 пациента, в группу контроля – 123 пациента. Всем пациентам проводились комплексная лабораторно-инструментальная диагностика и нейропсихологическое исследование с использованием субъективной шкалы оценки астении (MFI-20). В обеих группах в схему проводимой терапии включены отечественные препараты: с 1-го по 10-й день – раствор Гептронг 3 мл внутримышечно утром; с 1-го по 60-й день – урсодезоксихолевая кислота внутрь 250 мг по 3 капсулы перед сном, Омега-3 форте 1000 мг по 2 капсулы утром во время еды. В 1-й группе пациенты получали дополнительно: с 1-го по 10-й день внутривенно капельно Цитофлавин 10 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл; раствор пентоксифиллин 5 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл. Далее с 11-го по 60-й день Цитофлавин внутрь по 2 таблетки 2 раза в день, пентоксифиллин внутрь 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день. Всем пациентам проводилось нейропсихологическое исследование с использованием субъективной шкалы оценки астении (MFI-20).

Результаты. Эффективность лечения пациентов обеих групп оценивали по клиническим, лабораторным данным и нейропсихологическим исследованиям. В основной группе достигнуто достоверное снижение астенического синдрома на фоне диагностированной НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Включением на раннем этапе в схему терапии пациентов с НАЖБП и выраженным астеническим синдромом помимо базовой терапии препарата Цитофлавин достигнут достоверно высокий терапевтический эффект в виде нормализации основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей, а также достоверного уменьшения проявлений астении.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, астенический синдром, астения, MFI-20, диагностика, терапия, лечение

Для цитирования: Павлов А.И., Иволгин А.Ф., Катенко С.В., Еремин М.Н., Левченко О.Б., Молодова А.И., Каракозов А.Г., Маев И.В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 890–896. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200974

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome

Aleksandr I. Pavlov¹, Aleksandr F. Ivolgin¹, Sergei V. Katenko¹, Mikhail N. Eremin², Olga B. Levchenko², Alevtina I. Molodova^{✉2}, Aram G. Karakozov²

¹Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Молодова Алевтина Игоревна** – ст. лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел: +7(916)371-74-33; e-mail: Angel2503@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3302-6541

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, доц., нач. Центра гастроэнтерологии и гепатологии, гл. гастроэнтеролог ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Иволгин Александр Федорович – нач. неврологического центра, гл. невролог ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого». ORCID: 0000-0002-8849-680X

Катенко Сергей Владимирович – врач консультант-психотерапевт ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого». ORCID: 0000-0002-9081-458X

Еремин Михаил Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8798-5011

Левченко Ольга Борисовна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6594-7006

Каракозов Арам Григорьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3196-4457

✉ **Alevtina I. Molodova.** E-mail: Angel2503@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3302-6541

Aleksandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Aleksandr F. Ivolgin. ORCID: 0000-0002-8849-680X

Sergei V. Katenko. ORCID: 0000-0002-9081-458X

Mikhail N. Eremin. ORCID: 0000-0002-8798-5011

Olga B. Levchenko. ORCID: 0000-0002-6594-7006

Aram G. Karakozov. ORCID: 0000-0002-3196-4457

Abstract

Aim. Analysis of the effectiveness of therapy for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with severe asthenic syndrome.

Materials and methods. In the period from 2017 to 2019, on the basis of the gastroenterology center of the Vishnevsky 3-rd Central Military Clinical Hospital, 247 patients with NAFLD, including those at the stage of steatohepatitis, and severe asthenic syndrome were examined and treated. The main group included 124 patients, the control group – 123 patients. All patients underwent complex laboratory and instrumental diagnostics and neuropsychological research using the subjective asthenia assessment scale (MFI-20). In both groups, domestic drugs were included in the therapy regimen: from the 1st to the 10th day, Hepstrong solution 3 ml intramuscularly in the morning; from the 1st to the 60th day – UDCA 250 mg orally, 3 capsules at bedtime, Omega-3 forte 1000 mg, 2 capsules in the morning with meals. In group I patients received additionally – from the 1st to the 10th day intravenous drip Cytoflavin 10 ml + 0.9% NaCl solution 200 ml; pentoxifylline solution 5 ml + 0.9% NaCl solution 200 ml. Then, from the 11th to the 60th day, Cytoflavin inside, 2 tablets 2 times a day. Pentoxifylline inside 400 mg 1 tablet 3 times a day. All patients underwent neuropsychological examination using the subjective asthenia rating scale (MFI-20).

Results. The effectiveness of treatment in patients of both groups was assessed by clinical, laboratory data and neuropsychological studies. In the main group, a significant reduction in asthenic syndrome was achieved against the background of diagnosed NAFLD compared with the control group.

Conclusion. The early inclusion of patients with NAFLD and severe asthenic syndrome in the treatment regimen, in addition to the basic therapy of Cytoflavin, achieved a significantly high therapeutic effect in the form of normalization of the main clinical, laboratory and instrumental parameters, as well as a significant reduction in the manifestations of asthenia.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, asthenic syndrome, asthenia, MFI-20, diagnosis, therapy, treatment

For citation: Pavlov AI, Ivogin AF, Katenko SV, Eremin MN, Levchenko OB, Molodova AI, Karakozov AG. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 890–896. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200974

Введение

За последние 20 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) превратилась из относительно неизвестного заболевания в наиболее частую причину хронических заболеваний печени (ХЗП) в мире. Фактически в настоящее время считается, что 25% населения мира страдают НАЖБП [1].

Согласно крупному исследованию, опубликованному в 2016 г., НАЖБП занимает 1-ю позицию в структуре ХЗП среди европеоидной расы и 2-ю – среди этиологических причин цирроза печени во всем мире [2].

НАЖБП и ее более злоеволюция – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), вероятно, станут наиболее частой причиной ХЗП и трансплантации печени в ближайшем будущем [3] ввиду развития фиброза с дальнейшим развитием цирроза и/или рака печени.

Первое описание НАСГ сделано в 1980 г. Ludwig и соавт., которые изучали характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, не употреблявших алкоголь в токсических дозах.

При большинстве заболеваний внутренних органов, в том числе ХЗП, часто развивается нарушение функции головного мозга, что приводит к появлению симптомов, отрицательно влияющих на качество жизни пациента, и объясняет развивающиеся проблемы в повседневной рабочей деятельности [4, 5]. К таким симптомам относятся недомогание после нагрузки, отвращение к физическим упражнениям и активности. Пациенты испытывают умственную усталость, нарушение сна, изменения настроения, связанные с тревогой, депрессивными симптомами и снижением качества жизни [6].

Утомляемость при НАЖБП и НАСГ – это хорошо описанный синдром, который считается распространенным, стойким и проблематичным [7–9].

Преходящая усталость при ХЗП очень быстро переходит в перманентное состояние и представляет собой очерченный астенический синдром в виде стойкого ощущения снижения работоспособности, общей разбитости, которое мешает функционированию, необходимым и желаемым действиям, часто вызывает беспокойство и трудно поддается лечению [10]. Определяющие симптомы астении – это выраженная слабость и утомление, которые не проходят даже после длительного отдыха и продолжаются более 6 мес, сопровождаются стойким снижением работоспособности (более чем на

50%) в сочетании с когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, нарушениями сна [11].

Механизмы развития астении у пациентов с НАЖБП/НАСГ разнообразны, и печень занимает центральное место в ее патогенезе. Печень представляет собой регулирующий орган производства, хранения, высвобождения субстратов для производства энергии и чрезвычайно чувствительна к обратной связи. Метаболические факторы, способствующие утомлению, начиная с поглощения субстратов для производства энергии из кишечника, прохождения через портальную систему к хранению в печени и высвобождения энергии в органы-мишени (мышцы и мозг), являются центральными для понимания утомляемости пациентов с ХЗП [6].

Взаимосвязи между воспалительными процессами, происходящими в печени, и мозгом, которые опосредуют изменения центральной нервной активности, в свою очередь приводящие к изменениям поведения во время заболевания печени, плохо изучены. Активная выработка классических цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 – все чаще рассматривается в последнее время как потенциальная коммуникационная связь, отвечающая за нейрональные изменения в головном мозге [5].

Повышенный центральный серотонинергический тонус также считается предвестником астенизации при хронических заболеваниях. Среди пациентов с ХЗП, хотя усталость является наиболее распространенным симптомом, ее патогенез недостаточно изучен. Более того, частичное совпадение утомляемости при ХЗП с другими психоневрологическими состояниями, такими как депрессия и тревога, чрезвычайно затрудняет объективную интерпретацию и лечение [4, 12].

Такое отставание в распознавании ассоциации с ХЗП отчасти объясняется тем, что НАЖБП/НАСГ только недавно описаны как клиническое заболевание и считаются «тихим» заболеванием с низким уровнем симптомов. Кроме того, роль печени в патогенезе утомляемости недостаточно изучена, и развитие астении ранее часто связывали с другими причинами, такими как вегетативная дисфункция, малоподвижный образ жизни и болезненное поведение, дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси [13].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о ранней диагностике этой патологии и эффективном лечении. Тем не

менее на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП до сих пор не разработана [14], и, хотя утомляемость при ХЗП широко распространена, общепринятой терапии для ее лечения также не существует [15].

Комплексная терапия должна представлять целостный подход к детоксикации организма на всех уровнях, таких как печень, кишечник, мышцы, почки и астроциты [16].

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями [17].

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения обозначена роль фармакотерапии, которая должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). Пациентам с минимальным фиброзом (F0–1) НАСГ, но с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение аланинаминотрансферазы – АЛТ), также может потребоваться назначение медикаментозного лечения [18].

Успех терапии поражений центральной нервной системы при различных заболеваниях определен, в первую очередь, ее своевременностью и воздействием на ключевые звенья патогенеза. Независимо от этиологии терапия включает щадящую диету с ограничением жирной, жареной и соленой пищи. Хорошо зарекомендовал себя комплексный цитопротективный препарат на основе янтарной кислоты, инозина, никотинамида, рибофлавина – Цитофлавин, снижающий токсико-гипоксическое поражение нейронов головного мозга и восстанавливающий их энергетические запасы [19, 20].

Прием пробиотиков снижает уровень циркулирующего в крови фактора некроза опухоли α , что приводит к улучшению психоневрологического статуса пациента, в том числе с ХЗП. Эти лекарственные средства могут играть немаловажную роль в регулировании дисфункции головного мозга, связанной с периферическим воспалением и поведенческими изменениями, которые часто значительно влияют на качество жизни пациента [21].

Высокую значимость в терапии НАЖБП и НАСГ показали препараты, снижающие массу тела, антиоксиданты, среди которых наиболее изученными в рамках терапии НАЖБП являются витамины Е и С. При гиперинсулинемии целесообразно применение ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуанидов и тиазолидиндионов. С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используются цитопротекторы различного действия, в том числе урсодезоксихолевая кислота. Применение пребиотиков в ряде исследований показало свою эффективность как в отношении НАЖБП и НАСГ, так и фиброгенеза печени [22, 23].

Эффективность патогенетической коррекции церебральных изменений при патологии печени определяется своевременностью и полнотой лечебных мероприятий ХЗП.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2019 г. на базе Центра гастроэнтерологии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» проведено открытое неконтролируемое клиническое исследование пациентов с НАЖБП и сопутствующими психоневрологическими изменениями различной степени выраженности. Проведена сравнительная оценка эффективности схем

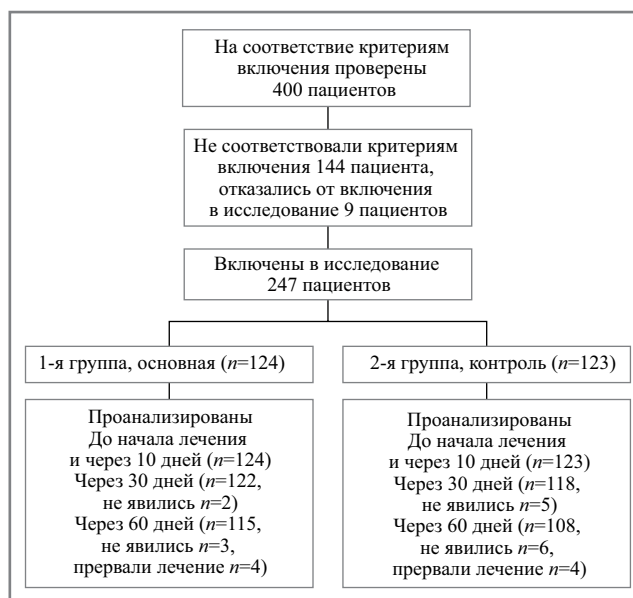


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

терапии. Всего за 3-летний период обследованы и пролечены 247 пациентов с выраженными проявлениями астенического синдрома на фоне диагностированной НАЖБП различных стадий. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст 20–60 лет; поражение печени с диагностированной НАЖБП согласно стандартам, пункционная биопсия печени (ПБП) с последующей морфологической верификацией диагноза – 16,6% (41 пациент), согласившиеся на проведение исследования; выраженный астенический синдром, сопровождающийся снижением концентрации, внимания, памяти; удлинением времени выполнения тестов психомоторных реакций; нарушением сна; снижением работоспособности.

Критерии исключения: положительные тесты на HBsAg и/или анти-HCV; цирроз печени любой этиологии; указания злоупотребления алкоголем в гепатотоксических дозах (более 30 г чистого этанола в сутки), а также влияния прочих гепатотоксических факторов; признаки психических изменений, достигающие критериев, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, позволяющих квалифицировать состояние как психическое расстройство или заболевание (по результатам консультации психотерапевта); злокачественный опухолевый процесс любой локализации.

Всем пациентам проводилось нейropsychологическое исследование с использованием субъективной шкалы оценки астении (MFI-20). В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30. Кроме того, оценка проводилась по субшкалам: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения и психическая астения. Выявление суммарного балла хотя бы по одной из субшкал выше 12 баллов при наличии клинических признаков является основанием для постановки диагноза «астенический синдром». Таким образом, отобраны для исследования 247 пациентов с манифестацией астенического синдрома. Методом случайной выборки пациенты разделены на основную (1-я) и контрольную (2-я) группы, значительно не различающиеся между собой по основным рассматриваемым признакам ($p > 0,05$); рис. 1. Средний возраст в 1-й группе составил $54,3 \pm 2,7$ года, а во 2-й – $53,8 \pm 3,5$ года

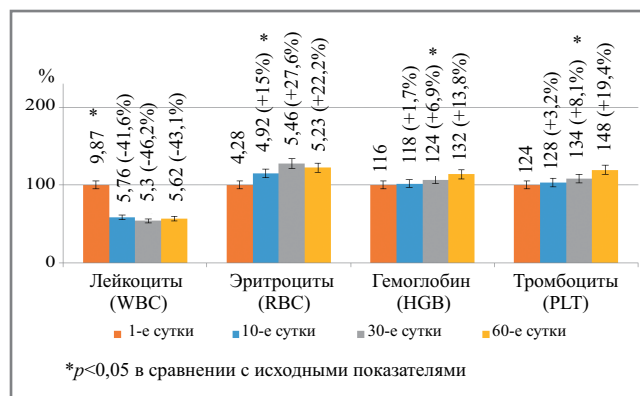


Рис. 2.1. Динамика показателей общего анализа крови (1-я группа – основная).

Fig. 2.1. The dynamics of the indices of the general blood analysis (group 1, the main group).

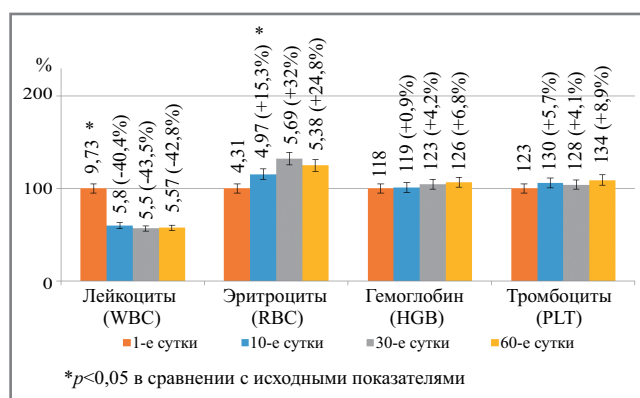


Рис. 2.2. Динамика показателей общего анализа крови (2-я группа – контрольная).

Fig. 2.2. The dynamics of the indices of the general blood analysis (group 2 – control).

соответственно. В исследовании участвовали только лица мужского пола (100%).

В обеих группах в схему проводимой терапии включены отечественные препараты: с 1-го по 10-й день – раствор гепатопротектора на основе низкомолекулярных сахаров (Гептронг) 3 мл внутримышечно утром; с 1-го по 60-й день – урсодезоксихолевая кислота внутрь 250 мг по 3 капсулы перед сном, Омега-3 форте 1000 мг по 2 капсулы утром во время еды. В 1-й группе пациенты получали дополнительно с 1-го по 10-й день внутривенно капельно: раствор препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты – Цитофлавин 10 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл; раствор пентоксифиллина 5 мл + 0,9% раствор NaCl 200 мл. Далее с 11-го по 60-й день – Цитофлавин внутрь по 2 таблетки 2 раза в день (второй прием в 15:00); пентоксифиллин внутрь 400 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

Эффективность лечения пациентов обеих групп оценивали по клинико-лабораторным результатам, клинико-психологическим и нейропсихологическим исследованиям.

Динамика лабораторных показателей крови

На рис. 2.1–2.2 приведены усредненные данные динамики значений показателей общего анализа крови на 1, 10, 30 и 60-е сутки госпитализации.

По данным общего анализа крови на фоне проводимой терапии начиная с 10-х суток прослеживается достоверно значимая ($p < 0,05$) положительная динамика в виде умень-

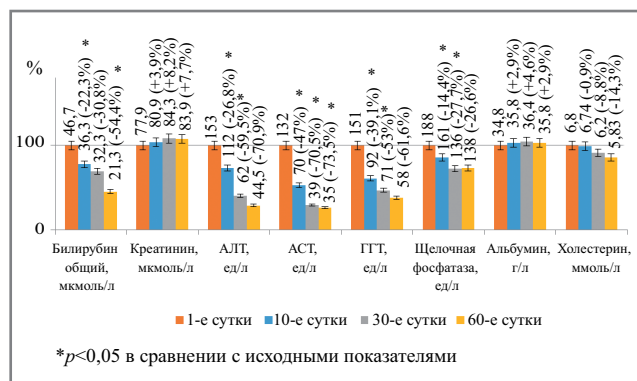


Рис. 3.1. Динамика показателей биохимического анализа крови (1-я группа – основная).

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – γ -глутамилтрансфераза.

Fig. 3.1. Changes in biochemical blood count (group 1 – baseline).

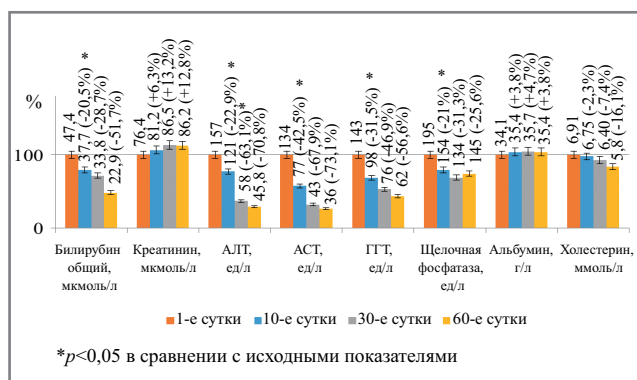


Рис. 3.2. Динамика показателей биохимического анализа крови (2-я группа – контрольная).

Fig. 3.2. Dynamics of biochemical blood count (group 2 – control).

шения уровня лейкоцитов, с 30-х суток – повышение уровня эритроцитов, по окончании терапии – повышение уровня гемоглобина и тромбоцитов в отличие от группы контроля.

Значимых различий при анализе динамики показателей биохимического анализа крови между основной группой и группой контроля не обнаружено ($p > 0,05$).

На рис. 2.1, 2.2, 3.1, 3.2 в связи с отличиями в диапазонах изменений и норм для различных показателей анализа крови для повышения наглядности динамики значений показателей их значения на 1-е сутки госпитализации приняты за 100%, а значения на 10, 30 и 60-е сутки госпитализации представлены в процентах относительно значений за 1-е сутки. Данные на рис. 2.1, 2.2, 3.1, 3.2 сгруппированы по отдельным показателям анализа крови и подписаны в абсолютных значениях. Значения показателей для 10, 30 и 60-х суток госпитализации также подписаны значениями изменения в процентах относительно значений показателей за 1-е сутки госпитализации.

Динамика показателей ультразвукового исследования печени

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости до начала терапии в обеих группах выявлена незначительная гепатомегалия за счет увеличения косого вертикального размера (КВР) правой доли печени. При контрольном УЗИ печени по окончании терапии в обеих группах отмечалась достоверная положительная динамика в виде нормализации КВР правой доли печени ($p < 0,05$); рис. 4.

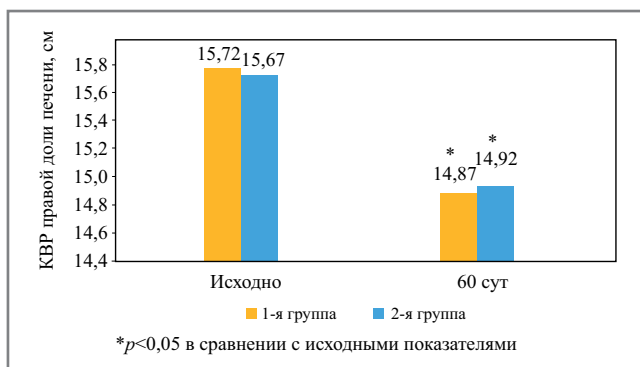


Рис. 4. Динамика показателей КВР правой доли печени по данным УЗИ (см).

Fig. 4. Dynamics of oblique vertical dimension parameters of the right lobe of the liver according to ultrasound examination (cm).

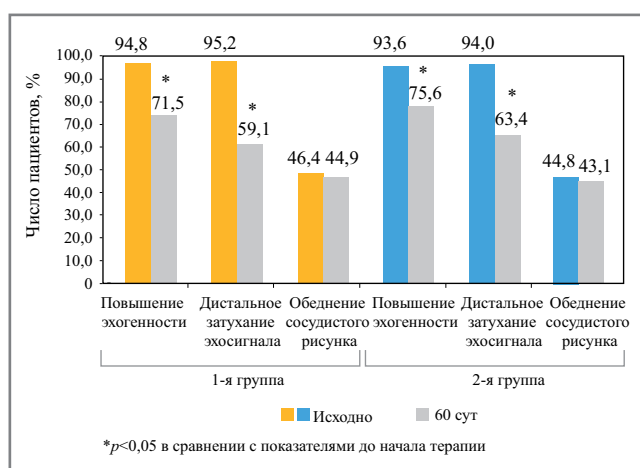


Рис. 5. Динамика УЗИ признаков НАЖБП на фоне проводимой терапии, n (%).

Fig. 5. The dynamics of non-alcoholic fatty liver disease ultrasound signs against the background of treatment, n (%).

Кроме того, по данным УЗИ печени в подавляющем количестве выявленных случаев получены характерные для НАЖБП изменения печеночной паренхимы: повышение эхогенности с дистальным затуханием эхосигнала к периферии. При контрольном исследовании через 60 дней от начала проводимой терапии в обеих группах отмечалась достоверная положительная динамика в виде улучшения состояния паренхимы печени по рассматриваемым показателям ($p < 0,05$); **рис. 5**. Практически у 1/2 пациентов обеих групп исследования выявлено обеднение сосудистого рисунка печени, не имеющее значимой динамики на фоне проводимой терапии.

Достоверных различий между группами по всем рассматриваемым показателям за все время исследования не получено ($p > 0,05$), в обеих группах отмечалась достоверная положительная динамика по окончании терапии ($p < 0,05$).

Данные ПБП

ПБП проведена 41 пациенту (16,6% от общего числа пациентов). ПБП проводилась однократно, до начала терапии. Исследование выполнено с целью морфологической верификации диагноза, оценки индекса гистологической активности (ИГА) и определения стадии фиброза печени.

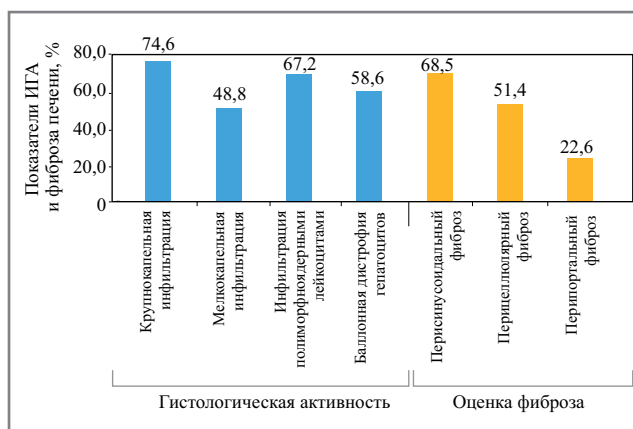


Рис. 6. Данные ПБП у пациентов с НАЖБП, n (%).

Fig. 6. Data on liver puncture biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, n (%).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

По результатам гистологической картины состояния печеночной паренхимы получены данные, характерные для НАЖБП в стадии НАСГ (**рис. 6**). В биоптате преобладала картина крупнокапельной и в ряде случаев – мелкокапельной жировой инфильтрации гепатоцитов, минимальная и умеренная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, а также распространенный перисинусоидальный и перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, у 9 пациентов выявлен очаговый перипортальный фиброз. Согласно критериям оценки ИГА и оценки стадии фиброза печени по E. Brunt (2002 г.), пациентам диагностирована НАЖБП в стадии НАСГ с умеренным ИГА, фиброз печени I (59,9%) и II стадии (22,6%).

Динамика нейропсихологических показателей

Общий средний балл по MFI-20 в 1-й группе составил 55,8, во 2-й группе – 56,0 балла. В обеих группах превышение 12 баллов отмечалось по отдельным шкалам (субшкалам): общая астения (1-я группа – 15,3 и 2-я группа – 15,1) и психическая астения (14,2 и 14,7 балла). В результате проводимой терапии через 10 дней по субшкале «общая астения» в 1-й группе отмечено снижение баллов с 15,3 до 13,2; во 2-й группе снижение баллов с 15,1 до 14,1. При контрольном обследовании в 1-й группе снижение баллов по субшкале «общая астения» на 30-е сутки до 10,4 и на 60-е сутки до 7,8 балла; во 2-й группе снижение баллов на 30-е сутки до 13,2 и на 60-е сутки до 12,2 балла. По субшкале «психическая астения» на 10-е сутки в 1-й группе отмечено снижение баллов с 14,2 до 13,6; во 2-й группе снижение баллов с 14,7 до 14,1. При контрольном обследовании в 1-й группе снижение баллов по субшкале «психическая астения» на 30-е сутки до 12,3 и на 60-е сутки до 11,1 балла; во 2-й группе снижение баллов на 30-е сутки до 13,5 и на 60-е сутки до 12,4 балла (**рис. 7.1, 7.2**).

В результате проводимой терапии в 1-й группе по всем субшкалам средний балл на 60-е сутки лечения достиг значения ниже 12 баллов в отличие от 2-й группы, где не удалось достичь снижения ниже 12 баллов: на 60-е сутки по субшкале «общая астения» среднее значение составило 12,2 балла, по субшкале «психическая астения» – 12,4 балла. По всем субшкалам снижение баллов на 60-е сутки во 2-й группе ниже, чем в 1-й (**рис. 8**).

Нормальное общее суммарное значение всех субшкал MFI-20 составляет от 20 до 30 баллов. На 60-е сутки в 1-й группе, несмотря на достигнутое значимое снижение

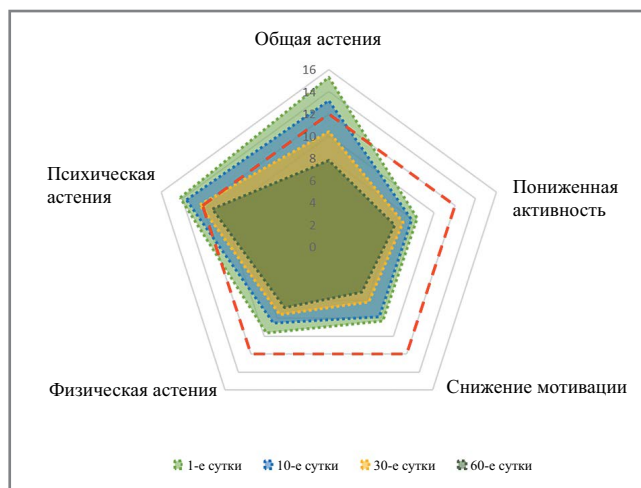


Рис. 7.1. Динамика снижения баллов по субшкалам MFI-20 в 1-й группе (красным пунктиром выделено значение 12 баллов).

Fig. 7.1. Downward trend of MFI-20 subscale scores in group 1 (12 points are marked in red).

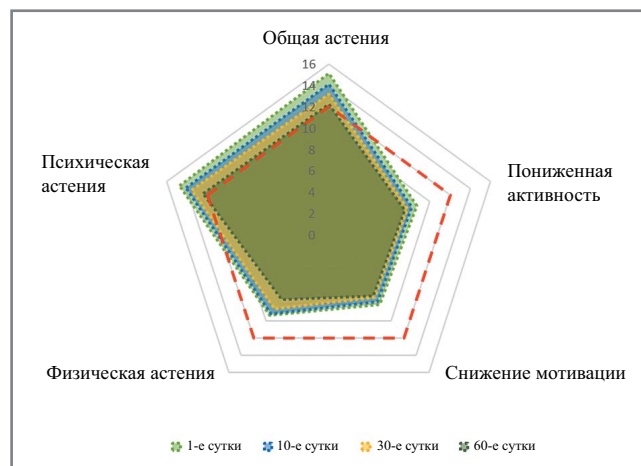


Рис. 7.2. Динамика снижения баллов по субшкалам MFI-20 во 2-й группе (красным пунктиром выделено значение 12 баллов).

Fig. 7.2. Evolution of MFI-20 subscale score reduction in group 2 (12 points drawn in red).

по субшкалам в отдельности и, соответственно, снижение общего количества баллов, целевые показатели не достигнуты и составили 37,1 балла, что свидетельствует о необходимости более продолжительной терапии (рис. 9.1).

По результатам проведенного лечения отмечается достоверно значимое снижение всех показателей астении в основной группе ($p < 0,05$).

В то же время в группе контроля также отмечается некоторое снижение показателей астении, но оно не носит достоверный характер ($p > 0,05$); рис. 9.2.

Закключение

Эффективность стандартной схемы терапии НЖБП обеих групп подтверждена клинико-лабораторными и инструментальными показателями. С целью персонализации диагностики и лечения астенического синдрома при НАЖБП кроме лечащего врача целесообразно привлечение врачей-специалистов: невролога, психотерапевта, клинического психолога.

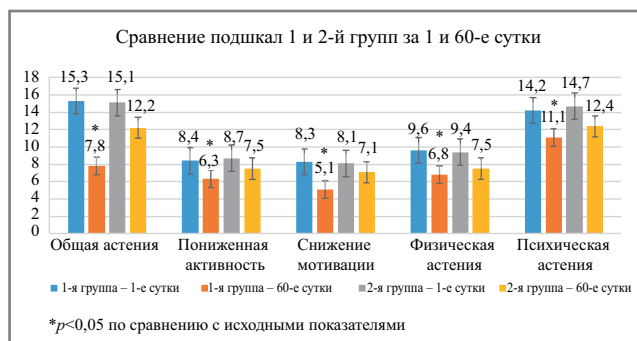


Рис. 8. Сравнение динамики снижения баллов по субшкалам MFI-20 в 1 и 2-й группе.

Fig. 8. Comparison of the dynamics of MFI-20 subscale score reduction in group 1 and group 2.

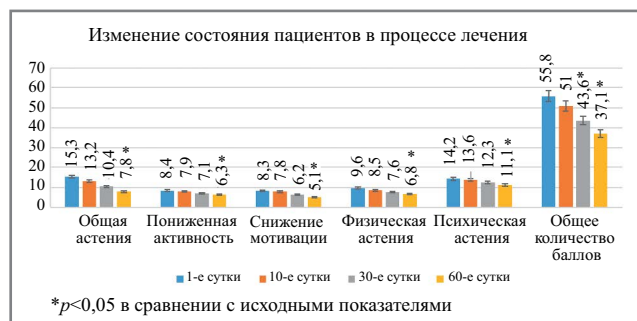


Рис. 9.1. Динамика снижения баллов по субшкалам и общего количества баллов по шкале MFI-20 в 1-й группе.

Fig. 9.1. Evolution of MFI-20 subscale score reduction and total MFI-20 score reduction in group 1.

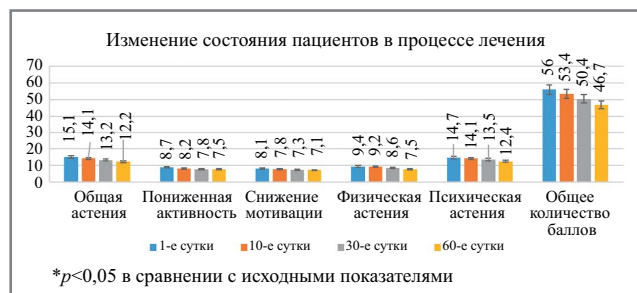


Рис. 9.2. Динамика снижения баллов по субшкалам и общего количества баллов по шкале MFI-20 во 2-й группе.

Fig. 9.2. Evolution of MFI-20 subscale scores and total MFI-20 scores in group 2.

Развитие астенического синдрома со снижением работоспособности часто недооценивается врачами, в особенности на начальных стадиях. Для улучшения диагностики астенического синдрома при НАЖБП нами предлагается использовать субъективную шкалу оценки астении (MFI-20).

Включение на раннем этапе в стандартную схему терапии НАЖБП с выраженным астеническим синдромом препаратов на основе инозина, никотинамида, рибофлавина, янтарной кислоты (Цитофлавин) и пентоксифиллина позволяет значительно снизить проявления астенического синдрома и улучшить работоспособность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
ИГА – индекс гистологической активности
КВР – косой вертикальный размер
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ПБП – пункционная биопсия печени
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЗП – хронические заболевания печени
MFI-20 – субъективная шкала оценки астении

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82. DOI:10.1002/hep.30251
2. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64(6):1969-77. DOI:10.1002/hep.28677
3. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30. DOI:10.1016/j.cgh.2011.03.020
4. Kallman J, O'Neill MM, Larive B, et al. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 2007;52(10):2531-39. DOI:10.1007/s10620-006-9708-x
5. D'Mello C, Swain MG. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9-20. DOI:10.1016/j.bbi.2013.10.009
6. Gerber LH, Weinstein AA, Mehta R, Younossi ZM. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669-83. DOI:10.3748/wjg.v25.i28.3669
7. Poynard T, Cacoub P, Ratzin V, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002;9:295-303. DOI:10.1046/j.1365-2893.2002.00364.x
8. Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:214-9. DOI:10.1159/000282089
9. Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20:131-42. DOI:10.1159/000282089
10. Jason L, Brown M, Evans M, et al. Measuring substantial reductions in functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33:589-98. DOI:10.3109/09638288.2010.503256
11. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *ПМЖ*. 2016;13:824-29 [Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. *RMZh*. 2016;13:824-29 (in Russian)].
12. Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181-8. DOI:10.1155/2006/624832
13. Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39:6-19. DOI:10.1111/liv.13919
14. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):8-13 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Kuznecova EI. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of the 2016 European guidelines. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):8-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.8-13
15. Kaser S, Ebenbichler CF, Tilg H. Pharmacological and non-pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):968-83. DOI:10.1111/j.1742-1241.2009.02327.x
16. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(2):195-203. DOI:10.1016/j.rgmex.2019.02.004
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Clinical hepatology: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow, 2019 (in Russian)].
18. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1111/dme.13565
19. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клин. медицина*. 2012;9:63-8 [Okovityy SV, Sukhanov DS, Zaplutanov VA, Smagina AN. Antihypoxants in modern clinical practice. *Clinical medicine*. 2012;9:63-8 (in Russian)].
20. Есипов А.В., Иволгин А.Ф., Хритинин Д.Ф., и др. Клиническая эффективность нейрометаболической терапии диссомнических расстройств при астеническом синдроме. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):46-51 [Esipov AV, Ivogin AF, Khritinin DF, et al. Clinical efficacy of neurometabolic therapy for dysomnic disorders in asthenic syndrome. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2019;119(9):46-51 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911909146
21. D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *J Neurosci*. 2015;35(30):10821-30. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. Клиническая гепатология. М., 2020 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. *Clinical Hepatology*. Moscow, 2020 (in Russian)].
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. Пособие для врачей. Клиническая гепатология. М., 2020 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. The liver and biliary tract in metabolic syndrome. A guide for doctors. *Clinical Hepatology*. Moscow, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование

И.В. Маев, Д.Н. Андреев[✉] от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018

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

Аннотация

Цель. Оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) для лечения пациентов с функциональными заболеваниями (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование, в которое включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром). Тримебутин назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч), длительность – 28 дней. Выраженность клинических симптомов измеряли в баллах по 5-балльной вербальной шкале. **Результаты.** В исследование включены 4433 пациента, выборку *per protocol* составил 3831 человек. Доля пациентов с ФЗ ЖКТ, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73% (95% доверительный интервал – ДИ 73,32–76,11%). После лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастральной области (среднее значение в баллах на 1-м визите составило 1,21 [95% ДИ 1,18–1,25], на 2-м визите – 0,22 [95% ДИ 0,2–0,23]; $p < 0,001$), боли в области живота (1-й визит – 2,01 [95% ДИ 1,98–2,04], 2-й визит – 0,33 [95% ДИ 0,31–0,35]; $p < 0,001$), билиарной боли (1-й визит – 1,22 [95% ДИ 1,18–1,26], 2-й визит – 0,2 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p < 0,001$), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (1-й визит – 1,29 [95% ДИ 1,25–1,32], 2-й визит – 0,21 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p < 0,001$), выраженности изжоги (1-й визит – 0,92 [95% ДИ 0,88–0,95], 2-й визит – 0,18 [95% ДИ 0,17–0,20]; $p < 0,001$), выраженности отрыжки (1-й визит – 1,13 [95% ДИ 1,09–1,16], 2-й визит – 0,22 [95% ДИ 0,21–0,24]; $p < 0,001$), а также вздутия живота (1-й визит – 1,99 [95% ДИ 1,96–2,03], 2-й визит – 0,43 [95% ДИ 0,41–0,45]; $p < 0,001$). **Заключение.** Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность тримебутина в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ.

Ключевые слова: функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром

Для цитирования: И.В. Маев, Д.Н. Андреев от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 897–903. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev[✉] on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol

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

Abstract

Aim. Evaluation of the practice of using trimebutine (tablets, 300 mg, extended release), for the treatment of patients with functional gastrointestinal disorders (FGID) in primary health care.

Materials and methods. A prospective observational multicenter non-interventional study was carried out, which included patients of both sexes aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary tract dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy syndrome). Trimebutine was prescribed in accordance with the instructions for medical use: orally, 300 mg twice per day for 28 days. The severity of symptoms was evaluated by five-point rating scale.

Results. The study included 4433 patients, the *per protocol* sample consisted of 3831 people. The proportion of patients with a significant decrease in the severity of abdominal pain after treatment was 74.73% (95% confidence interval – CI 73.32–76.11). At the end of the study a statistically significant decrease in the severity of FGID symptoms was observed: epigastric pain/burning (mean score at the 1st visit was 1.21 [95% CI 1.18–1.25], at the 2nd visit – 0.22 [95% CI 0.2–0.23]; $p < 0.001$), abdominal pain (1st visit – 2.01 [95% CI 1.98–2.04], 2nd visit – 0.33 [95% CI 0.31–0.35]; $p < 0.001$), biliary pain (1st visit – 1.22 [95% CI 1.18–1.26], 2nd visit – 0.2 [95% CI 0.19–0.22]; $p < 0.001$), postprandial fullness and early satiation (1st visit – 1.29 [95% CI 1.25–1.32], 2nd visit – 0.21 [95% CI 0.19–0.22]; $p < 0.001$), severity of heartburn (1st visit – 0.92 [95% CI 0.88–0.95], 2nd visit – 0.18 [95% CI 0.17–0.20]; $p < 0.001$), belching (1st visit – 1.13 [95% CI 1.09–1.16], 2nd visit – 0.22 [95% CI 0.21–0.24]; $p < 0.001$), as well as abdominal distention (1st visit – 1.99 [95% CI 1.96, 2.03], 2nd visit – 0.43 [95% CI 0.41–0.45]; $p < 0.001$).

Conclusion. The present prospective observational multicenter non-interventional study has demonstrated that trimebutine is an effective approach to treating FGID.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

[✉]Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, postcholecystectomy syndrome

For citation: Maev IV, Andreev DN on behalf of the team of researchers of the TMD-06-02-2018 protocol. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (8): 897–893. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919

Введение

Согласно последней дефиниции, предложенной экспертами Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.), функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это группа расстройств, характеризующаяся нарушением взаимодействия между центральной нервной системой (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающим деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг–ЖКТ») [1, 2]. Последние систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что ФЗ ЖКТ являются крайне распространенными в общемировой популяции, достигая 15–25% взрослого и молодого населения развитых стран [3–6]. Преимущественно страдают лица работоспособного возраста, а в гендерной структуре преобладают женщины [2, 3, 6, 7]. Согласно данным недавнего мультинационального исследования A. Sperber и соавт. (2021 г.), полученным при использовании интернет-опроса, среди 73 076 взрослых респондентов диагностическим критериям как минимум одного ФЗ ЖКТ соответствовали 40,3% субъектов (95% доверительный интервал – ДИ 39,9–40,7) [7]. При этом в subgroup из Российской Федерации данный показатель составил 44,6% (95% ДИ 42,4–46,8) [7]. Клиническое значение ФЗ ЖКТ определено существенным снижением качества жизни пациентов как за счет показателей физического здоровья, так и эмоционально-психологических составляющих, а также частой коморбидностью с тревожными и депрессивными расстройствами [8–11]. Отдельную проблему представляет собой субоптимальный профиль эффективности большинства средств фармакотерапии ФЗ ЖКТ, что иллюстрируется последними метаанализами, демонстрирующими высокие показатели NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) при применении традиционных медикаментозных методов лечения [12–16]. Вместе с тем стоит отметить, что комплаентность пациентов с ФЗ ЖКТ не всегда является очень высокой из-за нередкой полипрагмазии и использования препаратов, требующих высокой кратности приема в течение суток. Так, при одном из наиболее распространенных ФЗ ЖКТ – синдроме раздраженного кишечника (СРК), при котором нередко используются комбинации различных лекарственных средств, частота низкой приверженности фармакотерапии может достигать 38,3–50,9% [17, 18].

Тримебутин (Тримедат®), агонист периферических μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов, является лекарственным препаратом, регулирующим моторику ЖКТ, действуя на всем его протяжении [19]. При гипермоторике тримебутин способствует снижению тонуса мышечных компонентов ЖКТ, тогда как при преобладании гипотонуса – повышению моторной активности [20, 21]. Такой двойственный механизм действия позволяет препарату увеличивать эвакуаторную функцию желудка, сниженную при функциональной диспепсии (ФД), восстанавливать нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, наблюдающуюся при СРК, а также гармонизировать моторную активность желчного пузыря и желчевыводящих путей [19–21]. Помимо этого тримебутин способствует регрессу висцеральной гиперчувствительности за счет взаимодействия с κ -опиатными рецепторами и блокады Na^+ -каналов периферических окончаний чувствительных нейронов, связанных с

висцеральными афферентными С-волоками [21]. В 2017 г. в РФ зарегистрирован тримебутин в лекарственной форме таблетки (300 мг) с пролонгированным высвобождением для приема 2 раза в день (Тримедат® форте).

Цель исследования – оценка практики применения тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг; Тримедат® форте) для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование применения препарата Тримедат® форте в рамках лечения пациентов с ФЗ ЖКТ и желчных путей в условиях первичного звена здравоохранения. Исследуемый препарат назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день (с перерывом в 12 ч).

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями функциональных расстройств, которым для лечения этого заболевания назначен Тримедат® форте в случае их соответствия критериям включения/невключения. Решение о назначении пациенту препарата Тримедат® форте четко отделено от решения о включении пациента в исследование: оно принималось до включения пациента в исследование в рамках обычной клинической практики и не было связано с проведением данного исследования, т.е. исследуемый препарат не назначался пациенту с целью включения в исследование. Набор пациентов производился 538 исследователями в 60 городах России.

Неинтервенционный дизайн исследования предполагал сбор информации путем простого наблюдения событий в их естественном течении. Наблюдение за пациентом в рамках данного исследования проводилось исключительно в период приема препарата Тримедат® форте. После прекращения приема Тримедат® форте пациент завершал свое участие в исследовании.

Для реализации поставленных целей и задач в рамках исследования предусмотрено две записи:

- 1-я производилась в день включения пациента в исследование (день 0);
- 2-я выполнялась в последний день приема препарата Тримедат® форте.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Тримедат® форте курс лечения абдоминальной боли, связанной с ФЗ ЖКТ и желчных путей, составляет 28 дней. Таким образом, 2-я запись запланирована на 28-й день исследования, и, следовательно, максимальная продолжительность наблюдения за пациентом в рамках данного исследования составляла 28 дней. Если врач назначал Тримедат® форте на срок менее 28 дней, 2-я запись производилась в последний день приема Тримедат® форте, и дальнейшее наблюдение за пациентом прекращалось.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет включительно;

- 2) амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ФЗ ЖКТ и желчных путей и клиническими проявлениями этих функциональных расстройств: боль, спазмы и дискомфорт в области живота, ощущение вздутия (метеоризм) и урчание, моторные расстройства кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсия, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, связанные с ФЗ ЖКТ и желчных путей (ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром);
- 3) пациенты, которым врач назначил препарат Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, АО «Валента Фарм»;
- 4) информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании, предоставленное пациентом или законным представителем.

Критерии невключения:

- 1) прием препаратов тримебутина в течение 4 нед до подписания формы информированного согласия;
- 2) злокачественные опухоли в настоящий момент или в течение 10 лет до скрининга;
- 3) хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии, холецистэктомии и операции по удалению желчных камней) в анамнезе;
- 4) прочие заболевания ЖКТ, включая целиакию, кроме ФЗ ЖКТ и желчных путей;
- 5) беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацепции во время исследования и в течение одного месяца после последнего приема исследуемого препарата;
- 6) повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата Тримедат® форте;
- 7) наличие противопоказаний, которые указаны в утвержденных инструкциях по применению лекарственных препаратов, используемых в исследовании;
- 8) участие в других клинических исследованиях в течение одного месяца перед включением в данное исследование;
- 9) употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания пациента;
- 10) наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В или С либо ВИЧ в анамнезе;
- 11) заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании;
- 12) пациенты, которые получали следующую терапию за 28 дней и менее до начала исследования:
 - средства, воздействующие на ЖКТ (слабительные препараты, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные средства);
 - антибиотики;
 - нестероидные противовоспалительные препараты (разрешается применение анальгетиков для купирования болей, не связанных с проявлениями ФЗ ЖКТ и желчных путей, но не чаще 2 приемов в неделю);
 - психотропные препараты.

Критерии и методы оценки клинических эффектов исследуемого препарата

Первичный критерий. Доля пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности боли в области живота на 2 балла и более от исходного значения на 2-м визите исследования. Выраженность боли измеряли в баллах по 5-балльной вербальной шкале, где 0 – отсутствие проявлений,

1 – слабовыраженные проявления, 2 – проявления средней интенсивности, 3 – сильные проявления и 4 – очень сильные проявления. Значимым снижением в этом исследовании считали снижение на 2 балла и более от исходного значения. При исходно слабовыраженной боли в области живота (1 балл) значимым считалось снижение выраженности боли на 1 балл.

Вторичные критерии:

1. Динамика результатов оценки отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения.
2. Динамика характера стула на фоне лечения.
3. Оценка пациентом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
4. Субъективная оценка пациентом отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей, если применимо для диагностированного заболевания (значительное улучшение/умеренное улучшение/без улучшения).
5. Оценка врачом эффективности лечения (выраженное улучшение/улучшение/без изменений/некоторое ухудшение/выраженное ухудшение).
6. Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте (очень удобно/удобно/неудобно/очень неудобно).
7. Оценка необходимости в приеме дополнительных лекарственных препаратов (помимо Тримедат® форте) для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей (с указанием конкретных препаратов).
8. Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте (снижение выраженности боли в животе) за последнюю неделю исследования после приема утренней дозы Тримедат® форте (менее 1, 1–2, 3–8, 8–24, более 24 ч после приема препарата).

Динамика количества актов дефекации представлена в виде динамики характера стула (диарея, запор, чередование диареи и запора, стул в норме) между 1 и 2-м визитом.

Этика

Исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и ICH GCP. Обязательным условием участия в исследовании являлось информированное согласие в письменной форме, предоставленное пациентом или законным представителем.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения R версии 3.5 в среде RStudio.

Первичный критерий эффективности исследуемого препарата анализировался с помощью параметров:

- 1) доля пациентов, у которых достигался критерий эффективности (%);
- 2) биномиальный 95% ДИ.

При оценке значимости динамики использовались методы аналитической статистики: χ^2 Пирсона, или точный критерий Фишера, или тест МакНемара (категориальные данные), тесты Фридмана или Уилкоксона (количественные данные).

Результаты

Популяция пациентов

В исследование включены 4433 пациента. Число лиц, данные которых пригодны для анализа характеристик

популяции включенных пациентов, составило 3962. С целью обобщения полученных данных диагноза, указанные врачами согласно кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра, распределены на несколько групп (по основному диагнозу): ФД, СРК, дискинезия желчевыводящих путей (в том числе дисфункция сфинктера Одди и постхолецистэктомический синдром), неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (неэрозивная рефлюксная болезнь – НЭРБ). При НЭРБ часто определяется перекрест с ФЗ ЖКТ, тогда как тримебутин, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, рекомендован к применению при этих нозологиях. При указании врачом наличия у пациента двух и более диагнозов, относящихся к ФЗ органов ЖКТ и желчных путей, пациент распределен в каждую группу указанных диагнозов. Большая часть пациентов в исследовании имели диагноз СРК ($n=2246$, 56,7%, $2246/3962$). Средний возраст участников исследования составил 38,14 года (95% ДИ 37,80–38,49). В гендерном составе преобладали женщины (68,57%).

Сопутствующие заболевания имели 623 пациента. У некоторых зафиксировано несколько сопутствующих заболеваний, поэтому на это число пациентов приходилось 799 случаев сопутствующих заболеваний. Самым часто встречающимся сопутствующим заболеванием стала гипертоническая болезнь (у 80 пациентов, 12,84% от общего числа пациентов с сопутствующими заболеваниями). Медикаментозную терапию сопутствующих заболеваний получали 103 пациента, на это число пациентов приходилось 142 случая назначений лекарственных препаратов. Большую часть препаратов из сопутствующей терапии составили средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивные препараты), что согласуется с данными о сопутствующих заболеваниях участников исследования.

Клиническая эффективность тримебутина

В анализ клинических эффектов Тримедат® форте включены данные пациентов, которые придерживались рекомендованного режима лечения без существенных отклонений и у которых собран необходимый объем данных (популяция *per protocol*, $n=3831$). Из них 99,1% пациентов принимали Тримедат® форте 28 дней. Завершили свое участие в исследовании досрочно 33 пациента. Причинами досрочного завершения исследования служили: купирование болевого синдрома и явлений диспепсии ранее чем через 28 дней ($n=10$), утрата соответствия критериям включения/невключения ($n=1$), отказ от участия в исследовании ($n=1$), в остальных случаях ($n=21$) причина досрочного завершения исследования не указана.

Из 3831 пациента, включенного в анализ клинических эффектов Тримедат® форте, 1252 (32,68%) больным дополнительно назначены иные помимо Тримедат® форте лекарственные препараты для лечения ФЗ ЖКТ. Наиболее часто в дополнение к Тримедат® форте при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей пациентам назначали ингибиторы протонной помпы (получали 509 пациентов из 1252; 40,65%), панкреатин (получали 339 пациентов из 1252; 27,08%), урсодезоксихолевую кислоту (получали 228 пациентов из 1252; 18,21%). Следовательно, 67,32% пациентов не понадобилось назначение дополнительных лекарственных препаратов для лечения ФЗ ЖКТ и желчных путей во время приема Тримедат® форте.

Доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после

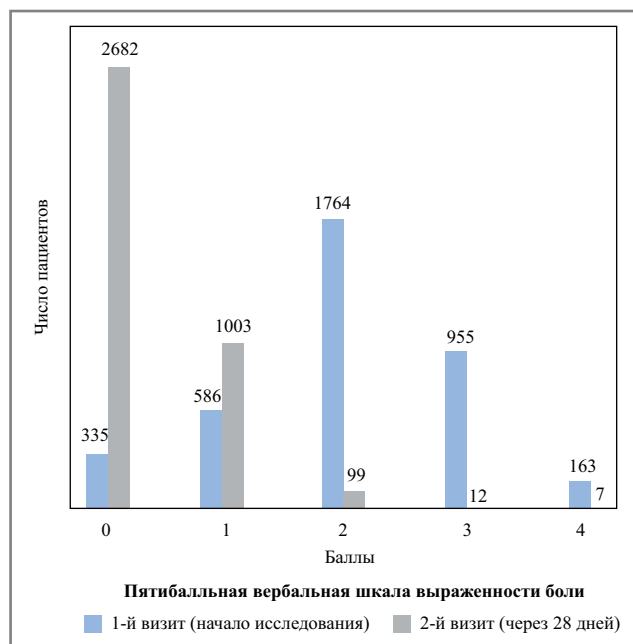


Рис. 1. Распределение пациентов по выраженности боли в области живота в начале и конце исследования в популяции «все участники исследования».

Fig.1. Patient distribution by the severity of abdominal pain at the beginning and at the end of the study in the «all study participants» population.

лечения, составила 74,73% (95% ДИ 73,32–76,11). Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека. Выявлена статистически значимая разница в распределении пациентов по группам выраженности боли в области живота в начале и конце исследования ($p<0,001$); **рис. 1**. В популяции пациентов, которые из желудочно-кишечных средств принимали только Тримедат® форте, доля лиц со значимым снижением выраженности боли в области живота составила 77,35% [95% ДИ 75,64–78,99] (общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 2450 человек). Сопоставляя полученные в двух выборках результаты, можно сделать вывод о том, что этот клинический эффект связан с приемом Тримедат® форте.

Динамика выраженности отдельных симптомов.

После лечения в общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастриальной области (среднее значение выраженности боли/чувства жжения в эпигастриальной области в баллах на 1-м визите составило 1,21 [95% ДИ 1,18–1,25], на 2-м – 0,22 [95% ДИ 0,2–0,23]; $p<0,001$), боли в области живота (среднее значение выраженности боли в области живота в баллах на 1-м визите составило 2,01 [95% ДИ 1,98–2,04], на 2-м – 0,33 [95% ДИ 0,31–0,35]; $p<0,001$), билиарной боли (среднее значение выраженности билиарной боли в баллах на 1-м визите составило 1,22 [95% ДИ 1,18–1,26], на 2-м – 0,2 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p<0,001$), чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести (среднее значение выраженности чувства переполнения в желудке и раннего насыщения/чувства тяжести в баллах на 1-м визите составило 1,29 [95% ДИ 1,25–1,32], на 2-м – 0,21 [95% ДИ 0,19–0,22]; $p<0,001$), выраженности изжоги (среднее значение выраженности изжоги в баллах на 1-м визите составило 0,92 [95% ДИ 0,88–0,95], на 2-м –

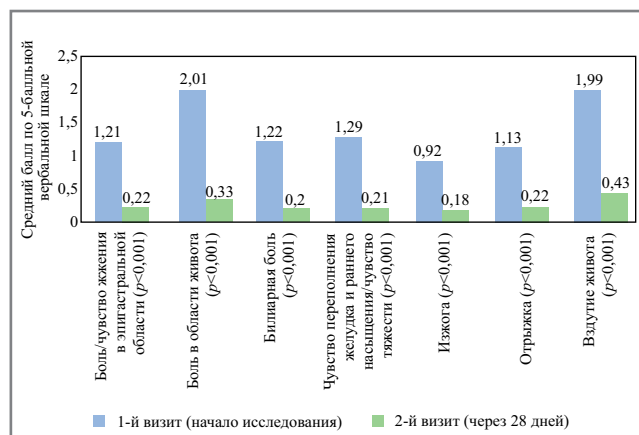


Рис. 2. Динамика выраженности отдельных симптомов ФЗ ЖКТ и желчных путей по 5-балльной вербальной шкале на фоне лечения в популяции «все участники исследования».

Fig. 2. Dynamics of FGID` symptoms severity under treatment according to a five-point rating scale.

0,18 [95% ДИ 0,17–0,20]; $p < 0,001$), выраженности отрыжки (среднее значение выраженности отрыжки в баллах на 1-м визите составило 1,13 [95% ДИ 1,09–1,16], на 2-м – 0,22 [95% ДИ 0,21–0,24]; $p < 0,001$), а также вздутия живота (среднее значение выраженности вздутия живота в баллах на 1-м визите составило 1,99 [95% ДИ 1,96–2,03], на 2-м – 0,43 [95% ДИ 0,41–0,45]; $p < 0,001$); **рис. 2.**

Динамика характера стула на фоне лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3801 человека. К концу исследования число пациентов с диареей уменьшилось с 839 до 77, с запором – с 827 до 116, с чередованием диареи и запора – с 535 до 71. Число пациентов с нормальным стулом увеличилось с 1600 до 3537 (**рис. 3**). Выявлена статистически значимая разница в распределении характера стула между двумя визитами ($p < 0,001$).

Оценка пациентом эффективности лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3823 человек; 59,38% пациентов оценили результаты лечения как «выраженное улучшение» (2270/3823; 59,38%; 95% ДИ 57,76–61,02), 38,90% – как «улучшение» (1487/3823; 38,90%; 95% ДИ 37,27–40,53).

Оценка врачом эффективности лечения. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3826 человек. У 61,29% пациентов врачи оценили результаты лечения как «выраженное улучшение» (2345/3826; 61,29%; 95% ДИ 59,70–62,92), у 37,56% пациентов – как «улучшение» (1437/3826; 37,56%; 95% ДИ 35,96–39,19).

Оценка пациентом удобства применения Тримедат® форте. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3816 человек; 58,81% пациентов оценили удобство применения Тримедат® форте как «очень удобно» (2244/3816; 58,81%; 95% ДИ 57,18–60,45), 40,17% – как «удобно» (1533/3816; 40,17%; 95% ДИ 38,55–41,82).

Оценка среднего времени наступления эффекта Тримедат® форте. Общее число пациентов, имеющих данные для оценки описываемого параметра, составило 3803 человека; 41,31% пациентов отметили наступление эффекта в течение 1–2 ч после приема Тримедат® форте (1571/3803; 41,31%; 95% ДИ 39,60–43,06), 31,13% пациен-

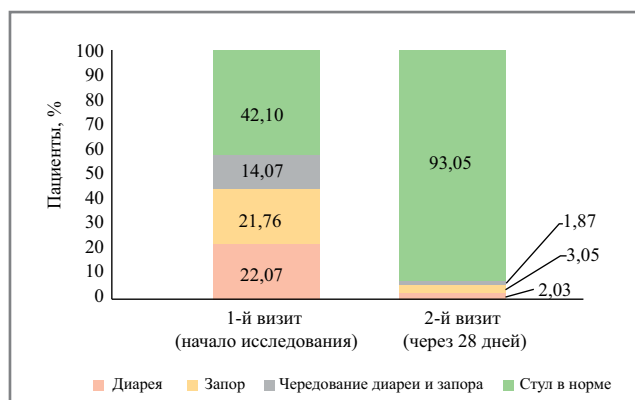


Рис. 3. Динамика характера стула на фоне лечения.

Fig. 3. Dynamics of stool characteristics under treatment.

тов отметили наступление эффекта в течение менее 1 ч после приема Тримедат® форте (1184/3803; 31,13%; 95% ДИ 29,42–32,88).

Обсуждение

Высокая распространенность ФЗ ЖКТ в общемировой популяции, преимущественное поражение лиц работоспособного возраста, а также значимое снижение качества жизни больных обуславливают медико-социальную значимость этой группы расстройств [1, 2, 7]. Несмотря на гетерогенность паттерна моторных нарушений, общими для большинства ФЗ ЖКТ являются связь симптоматики с тревогой и депрессией, наличие висцеральной гиперчувствительности, нередкий постинфекционный генез заболевания, изменения микробиоты ЖКТ (ассоциация с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке), повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и воспаление слизистой оболочки низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation) [22–27]. Эффективная фармакотерапия ФЗ ЖКТ остается трудной задачей в условиях рутинной клинической практики, так как у многих пациентов наблюдается субоптимальный комплаенс, что диктует необходимость использования лекарственных форм препаратов с большей дозой действующего вещества или пролонгированным высвобождением [18, 28].

В настоящем исследовании мы решили оценить эффективность тримебутина (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) при лечении ФЗ ЖКТ и желчных путей в рамках проспективного наблюдательного многоцентрового исследования. Согласно полученным результатам доля пациентов, у которых наблюдалось значимое снижение выраженности боли в области живота после лечения, составила 74,73%. После лечения в общей выборке пациентов наблюдалось статистически значимое снижение выраженности боли/чувства жжения в эпигастриальной области, боли в области живота, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения/чувства тяжести, выраженности изжоги, отрыжки, а также вздутия живота. Полученные результаты совпадают с рядом других работ, демонстрирующих высокую эффективность тримебутина в терапии ФЗ ЖКТ. Так, в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Kountouras и соавт. (2020 г.) по применению тримебутина в рамках монотерапии ФД первичная конечная точка (облегчение симптомов) достоверно достигнута в группе, принимавшей тримебутин, ко 2-му визиту пациентов (через 2 нед) и последнему (через 4 нед);

$p=0,02$) [29]. При этом скintiграфическое исследование с применением ^{99m}Tc -Tиn продемонстрировало, что тримебутин способствует ускорению эвакуаторной функции желудка достоверно эффективнее, чем плацебо ($p=0,036$) [29]. Эффективность тримебутина в рамках купирования боли при лечении ФЗ ЖКТ (СРК, ФД и их сочетания) в сравнении с другими спазмолитиками продемонстрирована в исследовании В.Т. Ивашкина и соавт. (2015 г.). Данная работа показала, что схемы лечения, в которые включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики [30]. Важно отметить, что тримебутин влияет на общий патогенетический момент, характерный для ФЗ ЖКТ, – висцеральную гиперчувствительность, что проявляется в регрессии абдоминальной боли, которая существенно влияет на качество жизни пациентов [19–21]. При этом для эффективного достижения этой цели терапия должна длиться не менее 4 нед, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования и других независимых работ, оценивающих эффективность лекарственных препаратов в рамках нивелирования феномена висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФЗ ЖКТ [31–33]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК (2017 г.) тримебутин безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности,

при ФД и СРК), а также эффективно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [34]. В рекомендациях РГА по диагностике и лечению ФД (2017 г.) также упоминается, что тримебутин ускоряет замедленную эвакуацию содержимого желудка у пациентов с ФД. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК [35]. Вместе с тем в рекомендациях РГА по лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.) постулируется, что тримебутин эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией сфинктера Одди III типа и значительной части пациентов с дисфункцией II типа (по Милуокской классификации) [36].

Заключение

Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое неинтервенционное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения препарата Тримедат® форте, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг, для лечения пациентов с ФЗ ЖКТ в условиях первичного звена здравоохранения в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия
ФЗ – функциональное заболевание

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;1:4-11. [Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320-9. DOI:10.5056/jnm14165
- Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39-43.e3. pii: S0022-3476(16)30056-7
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
- Chassany O, Marquis P, Scherrer B, et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut*. 1999;44(4):527-33. DOI:10.1136/gut.44.4.527
- Aro P, Talley NJ, Agréus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1215-24. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132-43. DOI:10.1111/apt.15325
- Lin S, Gao T, Sun C, et al. The association between functional dyspepsia and depression: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):911-8. DOI:10.1097/MEG.0000000000001451
- Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub3
- Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. DOI:10.1038/s41395-018-0258-6
- Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-61. DOI:10.1038/ajg.2014.202
- Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
- Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39. DOI:10.1038/s41395-018-0222-5
- Алексеева О.П., Касимова Л.Н., Горячева Е.Е. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.

- 2016;26(1):20-8 [Alekseyeva OP, Kasimova LN, Goryacheva YY. Treatment compliance of patients with gastro-intestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):20-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-1-20-28
18. Whitehead WE, Levy RL, Von Korff M, et al. The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1305-15. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02256.x
19. Roman FJ, Lanet S, Hamon J, et al. Pharmacological properties of trimebutine and M-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(3):1391-7. PMID: 10336531
20. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225-46. DOI:10.1177/030006059702500501
21. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011;34(6):861-4. DOI:10.1007/s12272-011-0600-7
22. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201. DOI:10.14309/ajg.0000000000000504.
23. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):53-8 [Kucheryavyy YA, Andreev DN, Maev IV. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(12):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200433
24. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск нарушений сна у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):26-30 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Mayev IV. The prevalence and risk of sleep disorders in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(1):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112101126
25. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский Совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:87-95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-5-87-95
26. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. DOI:10.1007/164_2016_107
27. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. DOI:10.2147/JIR.S174982
28. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский Совет*. 2019;3:118-24 [Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;3:118-24 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-3-118-124
29. Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, et al. Trimebutine maleate monotherapy for functional dyspepsia: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled prospective trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. DOI:10.3390/medicina56070339
30. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования)). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):7-14 [Ivashkin VT, Poluektova YA, Reykhart DV, et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):7-14 (in Russian)].
31. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014 [Tipikina MYu. Assessment of the role of inflammatory and microbiological changes in irritable bowel syndrome in children. Abstract of thesis. dis. ... Cand. honey. sciences. Saint Petersburg, 2014 (in Russian)].
32. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., и др. Безопасность длительного использования селективных М₃-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. *РМЖ*. 2014;22(15):1103-7 [Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YA, et al. Safety of long-term use of selective M3 anticholinergics in patients with irritable bowel syndrome. *Breast cancer*. 2014;22(15):1103-7 (in Russian)].
33. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;2:56 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. Opiate receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi. *Attending doctor*. 2014;2:56 (in Russian)].
34. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (in Russian)].
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;1:50-61 [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (in Russian)].
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021



OMNIDOCOR.RU

Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

Т.Ю. Демидова^{✉1}, Е.И. Красильникова², С.В. Воробьев³, Т.В. Моругова⁴, Т.В. Адашева⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Диетресса в дозировке 6 таблеток в сутки в течение 24 нед в лечении пациентов с ожирением 1-й степени. Сравнить клиническую эффективность двух схем приема Диетресса (1 таблетка 6 раз в сутки и 2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 24 нед у пациентов с ожирением 1-й степени.

Материалы и методы. В исследование в параллельных группах включили 493 пациентов с ожирением 1-й степени (индекс массы тела 30,0–34,9 кг/м²) в возрасте от 18 до 65 лет. Оценивали долю пациентов со снижением массы тела на 5% и более, среднее снижение массы тела, изменение окружности талии, динамику качества жизни, безопасность исследуемой терапии.

Результаты. Установлено снижение массы тела пациентов на фоне приема препарата Диетресса по любой из исследуемой схем (в суточной дозе 6 таблеток с 6- или 3-кратным приемом). Цели достигли 49% [53%] пациентов по первой схеме терапии (статистически значимо по сравнению с плацебо-терапией: $p=0,04$ [$p=0,018$]), 48% [51%] – по второй ($p=0,004$ [$p=0,0004$]) и 48% [52%] пациентов в объединенной группе Диетресса ($p=0,0007$ [$p<0,0001$]). Среднее абсолютное снижение массы тела составило $-4,4\pm 4,2$ [$-4,8\pm 4,2$] кг в группе Диетресса-1 ($p=0,0001$ [$p<0,0001$]) и $-4,4\pm 4,4$ [$-4,7\pm 4,4$] кг в группе Диетресса-2 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]). На фоне приема препарата улучшились показатели психического (на 4-й [$p<0,0001$] и 24-й неделях [$p=0,006$]) и физического (на 4-й [$p=0,003$] и 12-й неделях [$p=0,006$]) компонентов здоровья. Окружность талии значимо уменьшалась каждые 4 нед у пациентов, получавших препарат Диетресса ($p<0,0001$ для трех сравнений между неделями). Шестимесячный курс терапии Диетрессой демонстрировал благоприятный профиль безопасности, частота нежелательных явлений не имела значимых различий между группами Диетресса и плацебо.

Заключение. Применение препарата Диетресса в монотерапии безопасно и сопровождается снижением массы тела на 5% и более в течение 24 нед терапии у пациентов с ожирением 1-й степени.

Ключевые слова: ожирение, Диетресса, индекс массы тела

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Красильникова Е.И., Воробьев С.В., Моругова Т.В., Адашева Т.В. Применение препарата, содержащего технологически обработанные антитела к каннабиноидному рецептору 1-го типа, для лечения ожирения у взрослых: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 904–915. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200898

ORIGINAL ARTICLE

The use of drug based on technologically processed antibodies to endocannabinoid receptor type 1 in the treatment of obesity in adults: results of a multicenter double blind placebo controlled randomized clinical trial

Tatiana Y. Demidova^{✉1}, Elena I. Krasil'nikova², Sergey V. Vorob'ev³, Tatiana V. Morugova⁴, Tatiana V. Adasheva⁵

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(916)670-02-12; e-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Красильникова Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Воробьев Сергей Владиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии с курсом детской эндокринологии фак-та пост-дипломного образования ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7884-2433

Моругова Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3763-8994

✉ Tatiana Y. Demidova. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Elena I. Krasil'nikova

Sergey V. Vorob'ev. ORCID: 0000-0001-7884-2433

Tatiana V. Morugova. ORCID: 0000-0001-7405-486X

Tatiana V. Adasheva. ORCID: 0000-0002-3763-8994

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of Dietressa at a dose of 6 tablets per day for 24 weeks in the treatment of patients with Class 1 obesity. To compare the clinical efficacy of two treatment regimens (1 tablet 6 times per day and 2 tablets 3 times per day) for 24 weeks in the treatment of patients with Class 1 obesity.

Materials and methods. A clinical trial included 493 patients with Class 1 obesity from 18 to 65 years. The proportion of patients who lose greater than or equal to 5 percent of baseline body weight, an average decrease of body weight, a change in waist circumference, dynamics of the quality of life, and the safety of the therapy were assessed.

Results. A weight decrease was established among patients without regard to the studied regimens of Dietressa (in a daily dose of 6 tablets with a six- or three-time intake). The goals were achieved by 49% [53%] of patients in the first treatment regimen (statistically significant compared to placebo therapy: $p=0.04$ [$p=0.018$]), 48% (51%) in the second ($p=0.004$ [$p=0.0004$]) and 48% [52%] of patients in the combined Dietressa group ($p=0.0007$ [$p<0.0001$]). The average absolute weight loss was -4.4 ± 4.2 [-4.8 ± 4.2] kg in the Dietressa-1 group ($p=0.0001$ [$p<0.0001$]) and -4.4 ± 4.4 [-4.7 ± 4.4] kg in the Dietressa-2 group ($p<0.0001$ [$p<0.0001$]). Against the background of the conducted therapy mental component was improved on week 4 ($p<0.0001$) and 24 ($p=0.006$) as well as parameter of physical health on week 4 ($p=0.003$) and 12 ($p=0.006$). Waist circumference significantly decreased every 4 weeks in patients receiving Dietressa ($p<0.0001$ for three comparisons between weeks). A 6-month course of Dietressa therapy demonstrated a favorable safety profile. The frequency of adverse events had no significant differences between Dietressa and Placebo groups.

Conclusion. The monotherapy with Dietressa is safe, and it leads to at least 5 percent reduction in body weight during 24 weeks of therapy in patients with Class 1 obesity.

Keywords: obesity, Dietressa, body mass index, various treatment schemes

For citation: Demidova TY, Krasil'nikova EI, Vorob'ev SV, Morugova TV, Adasheva TV. The use of drug based on technologically processed antibodies to endocannabinoid receptor type 1 in the treatment of obesity in adults: results of a multicenter double blind placebo controlled randomized clinical trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (8): 904–915. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200898

Введение

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее многофакторное заболевание, которое в связи с экспоненциальным ростом распространенности стало серьезной угрозой общественному здоровью во всем мире [1]. Основной причиной ожирения является нарушение энергетического баланса, соответствия между потреблением и расходом калорий [2]. Пациенты с избыточной массой тела подвергаются повышенному риску развития сердечно-сосудистых, метаболических, психических заболеваний, болезней опорно-двигательного аппарата и мочеполовой системы [3, 4]. Доказано, что ожирение ассоциируется с повышенным риском инвалидизации, существенно снижает качество жизни [5].

Учитывая хроническую природу заболевания, лечение ожирения носит длительный, правильное сказать, пожизненный характер. Для достижения терапевтических целей и профилактики осложнений необходим комплексный, индивидуальный подход с привлечением специалистов разных профилей.

Современные алгоритмы лечения ожирения используют поступательный подход с постепенным снижением массы тела [6, 7]. В частности, модель лечения ожирения, согласно классификации стадий ожирения Эдмонта (Edmonton Obesity staging system), выделяющей пациентов 5 категорий в зависимости от метаболических, физических и психологических параметров, предлагает пациентам на стадиях 0 и I в первую очередь не снижение массы тела, а предотвращение ее увеличения (рис. 1) [8]. Вместе с тем даже снижение массы тела на 5% от исходного уровня может привести к значительному снижению риска развития заболеваний со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, препятствовать развитию сахарного диабета 2-го типа [9, 10].

Таким образом, коррекция ожирения на ранних этапах позволит предотвратить не только его прогрессирование, но и развитие ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний.

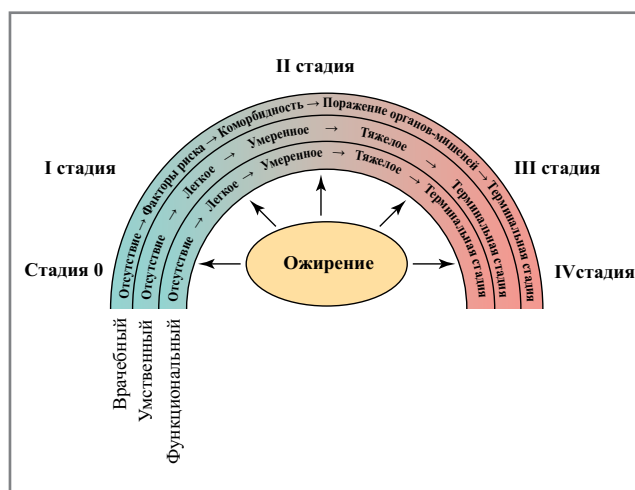


Рис. 1. Система стадий ожирения Эдмонта [8].

Fig. 1. Edmonton Obesity staging system [8].

Немедикаментозная коррекция ожирения является 1-й линией терапии. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность такого рода мероприятий, однако в реальной клинической практике врачи отмечают их недостаточную эффективность в связи с низкой комплаентностью и неспособностью пациентов изменить привычный образ жизни на долгосрочной основе [10]. Более того, именно немедикаментозные методы лечения требуют наибольшего вовлечения врачей разных специальностей, что трудно реализовать в реальной жизни с учетом высочайшей распространенности людей, имеющих избыточную массу тела. Часто соблюдение рекомендаций по здоровому питанию и физической активности следует рассматривать не как метод, а скорее в качестве самостоятельной цели терапии, достижение которой может потре-

бовать применения лекарственной терапии на всех ее этапах борьбы с ожирением, начиная с самых ранних. Именно поэтому наравне с изменениями образа жизни уже через 3 мес применения рекомендуются инициировать медикаментозное лечение, осуществляя постоянное мониторирование динамики массы тела и поддерживая мотивацию пациента.

На сегодняшний день в мире разработано и рекомендовано к применению для лечения пациентов с ожирением не так много лекарственных препаратов, а в Российской Федерации разрешены к применению только орлистат, лираглутид, сибутрамин, Диетресса.

Препарат Диетресса (компания-производитель – ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”») зарегистрирован и разрешен к применению в 2010 г. после проведения серии клинических исследований. В состав препарата входят технологически обработанные аффинно очищенные антитела (высокие разведения) к каннабиноидному рецептору 1-го типа (анти-CB1), которые, в отличие от классических антителенных препаратов, не блокируют активность молекулы-мишени, а оказывают модифицирующее действие на ее физико-химические и биологические свойства [11, 12]. Таким образом, Диетресса не оказывает подавляющего действия на CB1-рецепторы, а изменяет функциональную активность сигнальных систем за счет повышения чувствительности данных рецепторов к эндогенным каннабиноидным нейропептидам, восстанавливая регуляцию в эндоканнабиноидной системе (ЭКС). Препарат оказывает влияние на рецепторы CB1, расположенные как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях, активируя метаболизм, что приводит к уменьшению потребления пищи, снижению массы тела, не вызывая при этом тормозящего либо стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность [13, 14].

Ранее проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Диетресса в лечении ожирения, в котором продемонстрировано достоверное снижение массы тела на 5% и более у 47% пациентов с ожирением 1-й степени к 12-й неделе монотерапии [15].

Цель исследования – оценка клинической эффективности и безопасности Диетрессы в дозе 6 таблеток в сутки в течение 24 нед в лечении пациентов с ожирением 1-й степени, а также сравнение клинической эффективности двух схем приема Диетрессы (1 таблетка 6 раз в сутки и 2 таблетки 3 раза в сутки) в течение 24 нед применения.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. Проведено на территории РФ в 17 исследовательских центрах с декабря 2011 г. по июнь 2013 г. Основанием для проведения клинического исследования явились разрешение Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18.11.2011 №504, одобрение Совета по этике при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ (выписка из протокола от 05.10.2011 №27) и положительное экспертное заключение ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ожирением 1-й степени (индексом массы тела – ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) включались в исследование. Пациенты с симптоматическим (вторичным) ожирением, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным

диабетом 2-го типа не включались в исследование в соответствии с протоколом.

После подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы (IVRS), основанной на генераторе случайных чисел, проводилась процедура рандомизации, которая выполнялась с учетом соотношения численности участников исследуемых групп (173:173:33:33 для групп Диетресса-1, Диетресса-2, плацебо-3 и плацебо-4 соответственно). Пациенты распределялись в 4 группы с различными схемами приема Диетрессы или плацебо:

- 1-я (Диетресса-1) – по 1 таблетке 6 раз в сутки;
- 2-я (Диетресса-2) – по 2 таблетки 3 раза в сутки;
- 3-я (плацебо-3) – по 1 таблетке 6 раз в сутки;
- 4-я (плацебо-4) – по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Препарат назначался за 15–30 мин до еды и в промежутках между приемами пищи. Пациенты применяли Диетрессу внутрь, держа во рту до полного растворения.

Таблетки плацебо и Диетрессы имели одинаковый вид и органолептические свойства. Исследуемый препарат поставлялся в коробках, пачках и упаковках, не несущих информации о действующем веществе. Пациенты, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора проекта не были информированы о назначенной терапии (Диетресса или плацебо) до завершения исследования и закрытия базы данных. Каждый пациент мог быть рандомизирован только один раз в ходе исследования.

Общая продолжительность исследования, включая курс терапии, составляла 24 нед. В процессе лечения и наблюдения пациенты осуществляли 7 визитов, в ходе которых регистрировались окружность талии, ИМТ, проводилось взвешивание пациента, оценивались частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление. В ходе объективного осмотра врач осуществлял контроль назначенной и сопутствующей терапии, оценивал безопасность лечения.

На всех визитах заполняли шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии), позволяющую оценить безопасность терапии по влиянию на динамику выраженности тревоги и депрессии. При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале (тревога или депрессия):

- значения от 0 до 7 баллов – норма;
- 8–10 – соответствует субклинически выраженной тревоге/депрессии;
- 11 и более – клинически выраженная тревога/депрессия.

На 1, 2, 4 и 7-м визитах заполняли опросник SF-36, позволяющий оценить качество жизни, психическую и физическую составляющие здоровья. На 1, 4 и 7-м визитах проводили лабораторные исследования с целью оценки безопасности терапии. Пациенты могли получать лекарственные препараты, разрешенные к применению в ходе исследования. За 6 мес до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования (с момента подписания информированного согласия и начала скрининга) не разрешалась любая терапия, способная повлиять на массу тела пациента (например, глюкокортикоиды, анорексигенные препараты, гормональные контрацептивы и др.).

Первичные конечные точки:

- доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед лечения;
- среднее снижение массы тела (абсолютное и относительное) через 24 нед лечения.

Вторичные конечные точки:

- доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения;
- среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения;
- изменение окружности талии через 4, 12 и 24 нед лечения;
- динамика качества жизни по данным опросника SF-36 через 4, 12 и 24 нед лечения.

Безопасность исследуемой терапии оценивалась по наличию и характеру нежелательных явлений (НЯ), в том числе со стороны центральной нервной системы (включая психические расстройства по сумме баллов шкалы HADS), их связи с приемом препарата и другим характеристикам; динамике лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимические маркеры).

Статистическая обработка данных

Обработка данных и все статистические расчеты производились с использованием статистического пакета SAS-9.4.

Для сравнения долей пациентов использовались точный критерий Фишера, критерий χ^2 либо критерий Cochran–Mantel–Haenszel (CMH). Сравнение средних проводилось с помощью модифицированного двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Для множественных сравнений применялись поправка Бонферрони и метод симуляций для контроля ошибки первого рода. Анализ динамики показателей выполнялся с помощью дисперсионного или ковариационного анализа (ANOVA/ANCOVA) в модификации для повторных измерений (Repeated Measures). При описании результатов приводится скорректированное по данному методу значение p (величины ошибки первого рода).

Оценка размера выборки для анализа эффективности основывалась на предположении о том, что значимым превосходством одной из схем приема препарата над другой будет служить 17,5% (и более) преобладание соответствующей подгруппы пациентов, потерявших при данной кратности не менее 5% своей массы тела к окончанию курса лечения. Для достижения приемлемой статистической мощности критерия ($p=0,8$) при двусторонней нулевой гипотезе и уровне значимости ошибки первого рода, выбранной с учетом множественных сравнений более консервативной и равной 1,7%, размер каждой из 2 групп препарата должен быть не менее 173 человек. С другой стороны, на основании ранее полученных результатов правомерно исходить из предположения о том, что эффект плацебо будет получен у 15% пациентов, в то время как в группе препарата – у 40–45% пациентов, потерявших при данной схеме приема препарата не менее 5% своей первоначальной массы тела к окончанию 6-месячного курса лечения. Альтернативная гипотеза (превосходство результатов лечения в группах препарата над группой плацебо) в данном случае является односторонней. Учитывая оба допущения, для достижения критической мощности критерия ($p=0,8$) и уровня значимости α , равного 1,7%, в предположении, что эффект препарата будет превосходить плацебо не менее чем на 25%, размер каждой из 2 групп плацебо должен быть равным 33 пациентам (предполагая максимально консервативный эффект плацебо на уровне 15%).

Исходные значения демографических, антропометрических данных, а также жизненно важных показателей, частоты сопутствующих заболеваний и получаемой терапии представлены для объединенной группы Диетрессы (Диетресса-1 + Диетресса-2) и объединенной группы плацебо (плацебо-3 + плацебо-4).

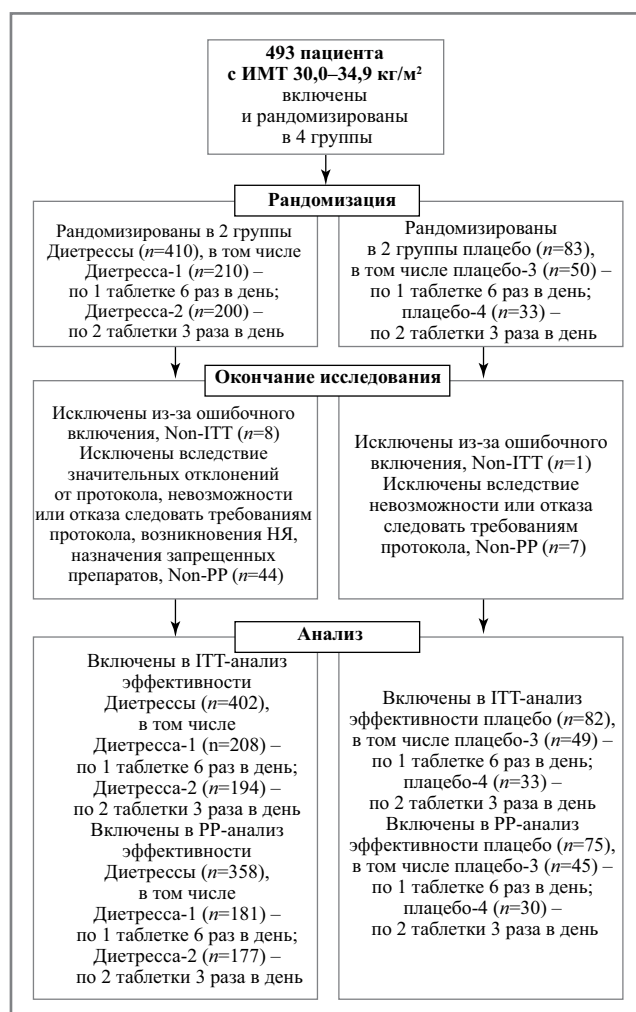


Рис. 2. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 2. Patient flow.

Анализ эффективности по первичным конечным точкам представлен для всех анализируемых схем лечения. Два первых вторичных критерия эффективности оценивались для двух схем лечения. Изменение окружности талии через 4, 12 и 24 нед лечения и динамика качества жизни по данным опросника SF-36 через 4, 12 и 24 нед лечения оценивались для объединенной группы Диетрессы и объединенной группы плацебо. Безопасность проводимой терапии оценивалась также для объединенной группы Диетрессы и объединенной группы плацебо.

Результаты клинико-демографического анализа пациентов

Всего в исследование включили 493 пациентов («все включенные в исследование пациенты», или Total set), которые рандомизированы в 4 группы, в том числе 410 – в 2 группы Диетрессы (Диетресса-1 – 210 пациентов; Диетресса-2 – 200) и 83 – в 2 группы плацебо (плацебо-3 – 50 пациентов; плацебо-4 – 33). Выборка «включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата» ($n=493$), использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии (Safety population); **рис. 2**.

В ходе исследования выявлено, что 8 пациентов, рандомизированных в 2 группы Диетрессы, и 1 пациент группы

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо для Total set-выборки
Table 1. Baseline characteristics of patients in Dietressa and placebo total set groups

Показатель	Группа/препарат		Статистика
	Диетресса-1+2 (n=410)	плацебо-3+4 (n=83)	
Возраст, лет	41,9±12,1	42,1±10,6	$t=-0,12; p=0,91$
Пол, n (%)			
Мужчины	55 (13)	8 (10)	$\chi^2=0,88; p=0,35$
Женщины	355 (87)	75 (90)	
Масса тела, кг	88,3±10,0	86,7±8,5	$t=1,35; p=0,18$
ИМТ, кг/м ²	32,1±1,4	32,0±1,4	$t=0,62; p=0,54$

Таблица 2. Исходные значения тревоги и депрессии у пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо по шкале HADS для Total set-выборки

Table 2. Baseline characteristics of anxiety and depression levels among patients in Dietressa and placebo groups according to the HADS scale for the Total set sample

Показатель, баллы	Группа/препарат		Статистика
	Диетресса-1+2 (n=410)	плацебо-3+4 (n=83)	
Тревога	6,4±3,4	6,4±3,6	$t=0,13; p=0,90$
Депрессия	5,0±3,0	4,6±2,9	$t=0,93; p=0,35$

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и терапия у пациентов объединенной группы Диетресса и плацебо

Table. 3. Concomitant diseases and therapy among patients in Dietressa and placebo groups

Показатель/выборка	Группа/препарат		Статистика, p-value
	Диетресса-1+2	плацебо-3+4	
Наличие сопутствующих заболеваний	211 (52)	49 (60)	
Болезни сосудов	125 (31,1)	21 (25,6)	0,358
Болезни эндокринной системы	34 (8,5)	8 (9,8)	0,670
Болезни сердца	17 (4,2)	2 (2,4)	0,754
Болезни органов желудочно-кишечного тракта	67 (16,7)	21 (25,6)	0,061
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	107 (26,6)	18 (22,0)	0,410
Болезни нервной системы	31 (7,7)	7 (8,5)	0,822
Наличие сопутствующей терапии	115 (28,6)	20 (24,4)	0,759
Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	45 (11,2)	5 (6,1)	0,415
β-Адреноблокаторы	32 (8,0)	4 (4,9)	0,687
Блокаторы кальциевых каналов	15 (3,7)	4 (4,9)	0,825
Антиадренергические препараты центрального действия	1 (0,2)	0 (0,0)	1
Диуретики	1 (0,2)	0 (0,0)	1
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	12 (3,0)	1 (1,2)	0,83
Гиполипидемические препараты	12 (3,0)	0 (0,0)	0,343
Противовоспалительные препараты	6 (1,5)	4 (4,9)	0,094
Анальгетики	14 (3,5)	1 (1,2)	0,694

Примечание. Данные представлены как n (%).

плацебо, включены ошибочно, так как не соответствовали критериям включения или имели критерии невключения. Таким образом, Full analysis set составили 484 пациента (в том числе 402 – 2 групп Диетресса и 82 – 2 групп плацебо). На основании этих данных проводили Intention to treat (ITT)-анализ эффективности. В Per Protocol (PP)-анализ включили результаты лечения и наблюдения 433 пациентов – данные пациентов, завершивших участие в исследовании.

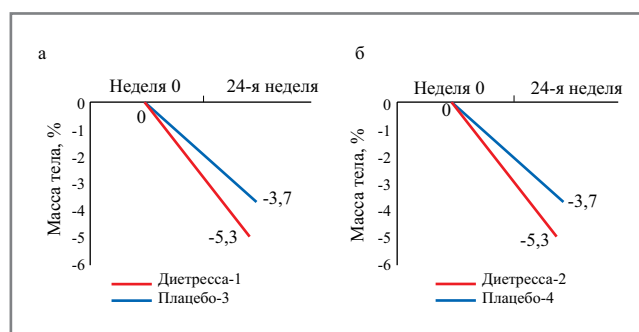
в соответствии со всеми процедурами протокола (результаты представлены в квадратных скобках).

Средний возраст всех участников, включенных в исследование, составил 42,0±11,9 года, масса тела – 88,1±9,8 кг, ИМТ – 32,0±1,4 кг/м². Большую часть пациентов составляли женщины. Исходные характеристики пациентов и значения уровня тревоги и депрессии у них представлены в табл. 1, 2.

Таблица 4. Доли пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед**Table. 4. Proportion of patients with a weight loss of 5% or more after 24 weeks**

Группа	ITT-анализ	PP-анализ
Диетресса-1	101/208 (49%)	96/181 (53%)
Диетресса-2	93/194 (48%)	91/177 (51%)
Объединенная группа Диетресса	194/402 (48%)	187/358 (52%)
Плацебо-3	16/49 (33%)	15/45 (33%)
Плацебо-4	7/33 (21%)	5/30 (17%)
Объединенная группа плацебо	23/82 (28%)	20/75 (27%)
Сравнительный анализ		
Диетресса-1 vs плацебо-3	$\chi^2=4,05$; $p=0,04$	$\chi^2=5,60$; $p=0,018$
Диетресса-2 vs плацебо-4	$\chi^2=8,17$; $p=0,004$	$\chi^2=12,45$; $p=0,0004$
Диетресса 1+2 vs плацебо-3+4	$\chi^2\text{CMH}=11,37$; $p=0,0007$	$\chi^2\text{CMH}=16,59$; $p<0,0001$
Диетресса-1 vs Диетресса-2	$\chi^2=0,02$; $p=0,90$	$\chi^2=0,09$; $p=0,76$

Примечание. Данные представлены как n_1/n_2 (%), где n_1 – число пациентов, снизивших массу тела, n_2 – число пациентов в выборке, % – доля пациентов, снизивших массу тела. $\chi^2\text{CMH}$ – модификация критерия χ^2 для множественных сравнений (частотный анализ таблиц сопряженности с независимыми стратами).

**Рис. 3. Относительное снижение массы тела за 24 нед для PP-выборки по 2 схемам приема.****Fig. 3. Relative weight loss over 24 weeks for a Per Protocol sample for 2 regimens.**

Сопутствующие заболевания имели более 1/2 участников исследования, в том числе 52% пациентов объединенной группы Диетресса и 60% – объединенной группы плацебо. У большинства из них зарегистрировано от 1 до 6 клинических диагнозов, у некоторых лиц, по данным врачей-исследователей, диагностировано 7 и более заболеваний. Самыми распространенными являлись болезни сосудов, частота которых в объединенной группе Диетресса составила 31,1%, в объединенной группе плацебо – 25,6%. Артериальная гипертензия диагностирована у 23,6% пациентов объединенной группы Диетресса и 15,9% пациентов в объединенной группе плацебо. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей зарегистрирован у 2% пациентов в объединенной группе Диетресса. Варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностирована у 5,2% пациентов объединенной группы Диетресса и 8,5% объединенной группы плацебо.

Доля пациентов объединенной группы Диетресса, получавших сопутствующую терапию, составила 28,6%, объединенной группы плацебо – 24,4%. Подробное описание терапии представлено в **табл. 3**.

Сравнительный анализ исходных демографических, антропометрических данных, а также жизненно важных показателей, частоты сопутствующих заболеваний и получаемой терапии показал, что пациенты в объединенной

группе Диетресса не имели значимых различий с пациентами объединенной группы плацебо.

Результаты по оценке эффективности

Результаты по первичным конечным точкам

Доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 24 нед лечения. В группе Диетресса-1 доля пациентов, достигших целевого значения снижения массы тела на 5% и более, составила 49% [53%] (против 33% [33%] в группе плацебо-3, $p=0,04$ [$p=0,018$]), в группе Диетресса-2 – 48% [51%] (против 21% [17%] в группе плацебо-4, $p=0,004$ [$p=0,0004$]). Лечение препаратом Диетресса привело к снижению массы тела на 5% и более у 48% [52%] пациентов в объединенной группе Диетресса, статистически значимо превосходя результаты объединенной группы плацебо, в которой только 28% [27%] достигли 5% и более снижения массы тела ($p=0,0007$ [$p<0,0001$]); **табл. 4**.

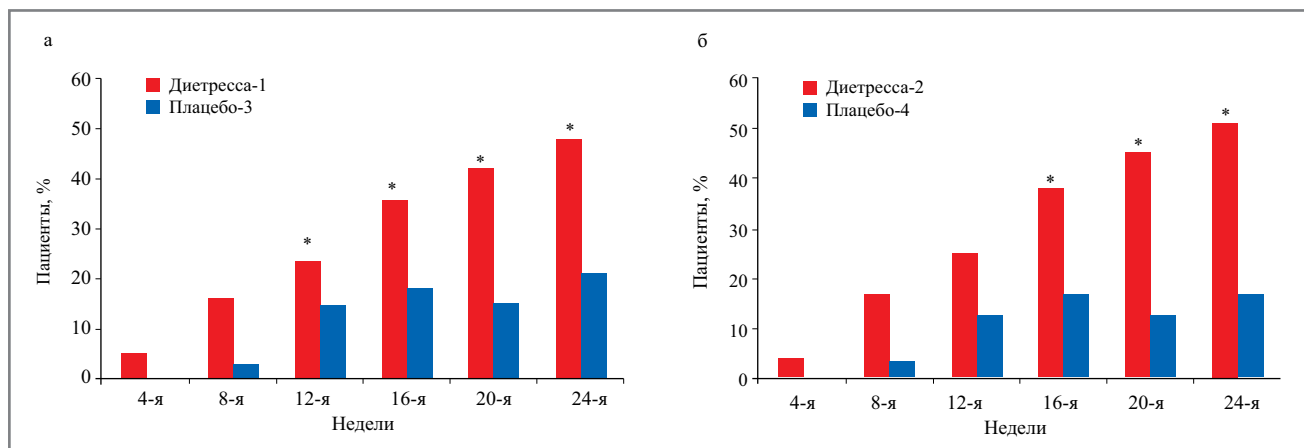
Результаты, полученные в группах Диетресса-1 и Диетресса-2, значимо не различались по первичной конечной точке ($p=0,90$ [0,76]).

Среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 24 нед лечения. Прием препарата Диетресса приводил к значимому уменьшению массы тела по сравнению с исходными значениями у пациентов групп Диетресса-1 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]) и Диетресса-2 ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]), а также по данным суммарного анализа 2 групп (Диетресса-1+2; $p<0,0001$ [$p<0,0001$]); **табл. 5**. К 24-й неделе в группе Диетресса-1 наблюдалось среднее абсолютное (кг) снижение массы тела на $-4,4\pm 4,2$ [$-4,8\pm 4,2$] кг (против плацебо-1, $p=0,03$ [$p=0,03$], в группе Диетресса-2 на $-4,4\pm 4,4$ [$-4,7\pm 4,4$] (против плацебо-4, $p=0,07$ [$p=0,04$], в объединенной группе Диетресса составило $-4,4\pm 4,3$ [$-4,7\pm 4,3$] кг против плацебо-3+4, $p=0,004$ [$p=0,002$]). Среднее изменение массы тела пациентов групп Диетресса-1 и Диетресса-2 не имело значимых различий через 24 нед лечения ($p=0,96$ [0,82]).

Среднее относительное (%) снижение массы тела за 24 нед лечения Диетрессой по первой схеме составило $4,9\pm 4,7\%$ [$-5,3\pm 4,6$] ($p<0,0386$) [$p<0,0364$], по второй схеме – $4,9\pm 4,9\%$ [$-5,3\pm 4,9$] ($p<0,0249$) [$p<0,0061$], в объединенной группе Диетресса – $4,9\pm 4,8\%$ [$-5,3\pm 4,7$] ($p=0,007$) [$p=0,003$]; **рис. 3**.

Таблица 5. Влияние препарата Диетресса на абсолютное и относительное снижение массы тела у пациентов разных групп лечения**Table 5.** The effect of Dietressa on absolute and relative weight loss in patients of different treatment groups

Группы/показатели	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	неделя 0	24-я неделя	неделя 0	24-я неделя
Диетресса-1				
Масса тела, кг	89,1±10,6	84,7±10,6	89,4±10,9	84,7±10,9
Число пациентов, <i>n</i>	208	208	181	181
Неделя 0 vs Неделя 24*	<i>t</i> =4,3; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =4,2; <i>p</i> <0,0001	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,2		-4,8±4,2	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,7		-5,3±4,6	
Диетресса-2				
Масса тела, кг	87,5±9,5	83,1±9,4	87,6±9,6	82,9±9,5
Число пациентов, <i>n</i>	194	194	177	177
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =4,6; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =4,6; <i>p</i> <0,0001	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,4		-4,7±4,4	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,9		-5,3±4,9	
Диетресса-1+2				
Масса тела, кг	88,4±10,1	84,0±10,1	88,5±10,3	83,8±10,3
Число пациентов, <i>n</i>	402	402	358	358
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =6,2; <i>p</i> <0,0001		<i>t</i> =6,1; <i>p</i> <0,0001	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-4,4±4,3		-4,7±4,3	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-4,9±4,8		-5,3±4,7	
Плацебо-3				
Масса тела, кг	87,1±7,7	84,2±8,2	87,6±7,8	84,4±8,4
Число пациентов, <i>n</i>	49	49	45	45
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =1,8; <i>p</i> =0,07		<i>t</i> =1,9; <i>p</i> =0,06	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-3,0±3,5		-3,2±3,3	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±4,2		-3,7±3,9	

**Рис. 4.** Доли пациентов со снижением массы тела на 5% и более в течение 24 нед лечения для РР-выборки.* $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.**Fig. 4.** Proportion of patients with a weight loss of 5% or more during 24 weeks of treatment for the PP sample.**Результаты по вторичным конечным точкам**

Доля пациентов со снижением массы тела на 5% и более через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения. Значимый эффект в группе Диетресса-1 достигнут к 12-й неделе терапии: доля пациентов, достигших снижения массы тела на 5% и более, составила 26% [27%] против 12% [13%] в группе плацебо-3 ($p=0,04$ [$p=0,05$]). В группе Диетресса-2 значимые разли-

чия с плацебо-терапией показаны на 16-й неделе терапии. Доля пациентов, достигших цели в группе Диетресса-2, составила 36% [38%] против 18% [17%] в группе плацебо-4 ($p=0,04$ [$p=0,02$]); **рис. 4.**

В последующие недели доля пациентов, достигших конечной точки, увеличивалась, составив к окончанию терапии 49% [53%] в группе Диетресса-1 и 48% [51%]

Таблица 5. Влияние препарата Диетресса на абсолютное и относительное снижение массы тела у пациентов разных групп лечения (Окончание)**Table 5. The effect of Dietressa on absolute and relative weight loss in patients of different treatment groups**

Группы/показатели	ITT-анализ		PP-анализ	
	неделя 0	24-я неделя	неделя 0	24-я неделя
Плацебо-4				
Масса тела, кг	86,1±9,8	83,2±10,1	86,7±10,1	83,8±10,2
Число пациентов, <i>n</i>	33	33	30	30
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =1,2; <i>p</i> =0,24		<i>t</i> =1,1; <i>p</i> =0,27	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-2,9±2,8		-2,9±2,7	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±3,3		-3,4±3,1	
Плацебо-3+4				
Масса тела, кг	86,7±8,6	83,8±9,0	87,3±8,7	84,2±9,1
Число пациентов, <i>n</i>	82	82	75	75
Неделя 0 vs 24-я неделя*	<i>t</i> =2,1; <i>p</i> =0,034		<i>t</i> =2,1; <i>p</i> =0,035	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), кг	-2,9±3,2		-3,1±3,1	
Δ <i>m</i> (24-я неделя – неделя 0), %	-3,4±3,8		-3,6±3,6	
Неделя 0*				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =1,3; <i>p</i> =0,21		<i>t</i> =1,0; <i>p</i> =0,30	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =0,8; <i>p</i> =0,44		<i>t</i> =0,5; <i>p</i> =0,65	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =1,4; <i>p</i> =0,17		<i>t</i> =1,0; <i>p</i> =0,33	
Диетресса-1 vs Диетресса-2	<i>t</i> =1,6; <i>p</i> =0,11		<i>t</i> =1,7; <i>p</i> =0,09	
Изменение массы тела, кг				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =-2,2; <i>p</i> =0,03		<i>t</i> =-2,3; <i>p</i> =0,03	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =-1,8; <i>p</i> =0,07		<i>t</i> =-2,1; <i>p</i> =0,04	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =-2,9; <i>p</i> =0,004		<i>t</i> =-3,1; <i>p</i> =0,002	
Диетресса-1 vs Диетресса-2	<i>t</i> =-0,05; <i>p</i> =0,96		<i>t</i> =-0,2; <i>p</i> =0,82	
Изменение массы тела, %				
Диетресса-1 vs плацебо-3	<i>t</i> =-2,08, <i>p</i> =0,0386		<i>t</i> =-2,10, <i>p</i> =0,0364	
Диетресса-2 vs плацебо-4	<i>t</i> =-2,3, <i>p</i> =0,0249		<i>t</i> =-2,85, <i>p</i> =0,0061	
Диетресса-1+2 vs плацебо-3+4	<i>t</i> =-2,7, <i>p</i> =0,007		<i>t</i> =-2,95, <i>p</i> =0,003	

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; *для сравнения средних значений и различий в изменениях массы тела через 24 нед между группами Диетресса и плацебо использовался критерий Стьюдента (*t*; *p*).

в группе Диетресса-2 (против 33% [33%] и 21% [17%] в группах плацебо-3 и плацебо-4; $p=0,04$ [$p=0,02$] и $p=0,004$ [$p=0,0004$] соответственно). Статистически значимых различий между двумя схемами приема препарата Диетресса в течение 24 нед не выявлено.

Среднее снижение массы тела [абсолютное (кг) и относительное (%)] через 4, 8, 12, 16 и 20 нед лечения. Средние значения массы тела пациентов исходно и через каждые 4 нед в течение всего периода лечения представлены в табл. 6. Изменение средних абсолютных значений массы тела в группах Диетресса-1 и Диетресса-2 было более значимым, чем в группах плацебо-3 ($p=0,024$ [0,036]) и плацебо-4 ($p=0,044$ [$p=0,02$]), и не имело различий между собой (Диетресса-1 и Диетресса-2; $p=0,76$ [$p=0,96$]).

Дисперсионный анализ по фактору «Группа» также продемонстрировал значимую динамику потери массы тела в относительных значениях (%), ANOVA 1–3: $p=0,019$ [0,03] и ANOVA 2–4: $p=0,043$ [0,02]. Между собой обе схемы приема Диетресса не имели различий ни по абсолютному (ANOVA 1–2: $p=0,99$), ни по относительному (ANOVA 1–2: $p=0,90$) снижению массы тела. Ни при одной схеме лечения динамика снижения массы тела к 24-й неделе «не выходила на плато».

Влияние на окружность талии через 4, 12 и 24 нед. Окружность талии значимо уменьшалась каждые 4 нед по сравнению с исходными значениями. Уже к 4-й неделе лечения в объединенной группе Диетресса наблюдалось уменьшение окружности талии с исходных 98,7±8,8 [99,0±8,8] до 97,0±8,8 [97,2±8,8] см ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]). Далее окружность талии значимо уменьшалась, составив 95,1±8,6 [95,1±8,6] см к 12-й неделе ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]) и 93,5±8,4 [93,4±8,4] см – к 24-й ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]).

Оценка качества жизни по данным опросника SF-36. При суммарном анализе 2 групп терапии показано, что препарат приводил к улучшению показателей психического компонента на 4-й ($p<0,0001$ [$p<0,0001$]) и 24-й неделях ($p=0,006$ [$p=0,006$]). Улучшение показателей на фоне плацебо-терапии зарегистрировано лишь на 4-й неделе ($p=0,0006$ [$p=0,0035$]), тогда как в последующие недели лечения эффект плацебо отсутствовал (рис. 5).

Положительная динамика физического компонента здоровья отмечена на 4-й ($p=0,003$ [$p=0,0007$]) и 12-й ($p=0,006$ [0,0033]) неделях приема Диетресса, в то время как в группе плацебо положительные изменения отсутствовали на протяжении всех 24 нед применения (см. рис. 5).

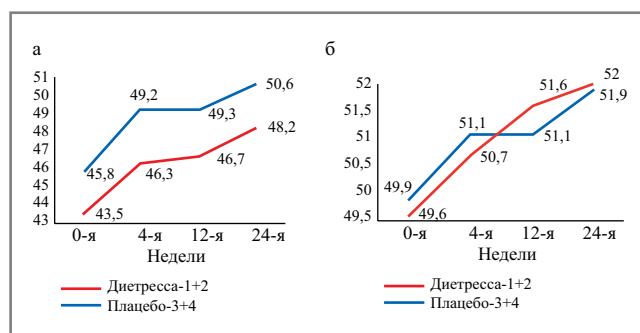


Рис. 5. Динамика показателя психического (а) и физического (б) компонента здоровья по данным опросника SF-36 в процессе лечения препаратом Диетресса для РР-выборки.

Fig. 5. Dynamics of the mental (a) and physical (b) health components according to the SF-36 questionnaire during treatment with Dietressa for the PP sample.

Результаты по оценке безопасности

Всего в течение периода лечения и наблюдения зарегистрировано 331 НЯ у 196 пациентов, в том числе 261 НЯ у 163 (39,8%) пациентов объединенной группы Диетресса и 70 НЯ у 33 (39,8%) участников объединенной группы плацебо. Частотный анализ (критерий χ^2) не показал значимых различий между числом пациентов с НЯ в объединенной группе Диетресса и объединенной группе плацебо ($p=0,9996$).

Средняя частота НЯ на 1 пациента объединенной группы Диетресса была значимо меньше, чем на 1 пациента объединенной группы плацебо (0,64 против 0,84; точный критерий Фишера; $p=0,001$). Частота НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, значимо не различалась между объединенной группой Диетресса и объединенной группой плацебо.

В связи с тем, что протокол предполагал использование шкалы HADS с целью выявления тревоги и депрессии, все изменения показателей (увеличение баллов подшкал выше нормы) регистрировались врачами-исследователями как НЯ, относящиеся к психическим расстройствам. Именно поэтому НЯ данной категории считались самыми распространенными на протяжении исследования. Психические расстройства регистрировали у 100 (24,4%) пациентов в объединенной группе Диетресса и 13 (15,7%) в объединенной группе плацебо. Следует отметить, их частота не имела значимых различий в группах ($p=0,088$).

Исходно субклинически выраженная тревога/депрессия выявлялась у 97 (24%)/59 (14%) участников объединенной группы Диетресса, а клинически выраженная – у 49 (12%)/15 (4%) пациентов; в объединенной группе плацебо – у 18 (22%)/10 (12%) и 11 (13%)/3 (4%) пациентов соответственно. К 24-й неделе терапии субклинически выраженная тревога/депрессия регистрировалась у 28 (7%)/19 (5%) пациентов, клинически выраженная – у 17 (4%)/5 (1%) в объединенной группе Диетресса против 3 (4%)/3 (4%) и 3 (4%)/0 (0%) пациентов соответственно в объединенной группе плацебо. Однофакторный ковариационный анализ для повторных измерений (one-way repeated measures ANCOVA) показал значимое снижение выраженности тревоги/депрессии в процессе 24 нед лечения у пациентов, которые имели отклонения от нормы баллов тревоги/депрессии (рис. 6, 7). Частота выявления субклинически/клинически выраженной тревоги/депрессии в процессе 24 нед лечения не имела статистически значимых различий между объединенной группой Диетресса и объединенной группой плацебо.

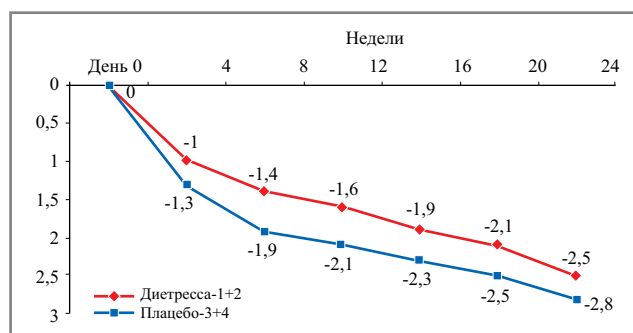


Рис. 6. Динамика выраженности тревоги по шкале HADS в процессе лечения.

Примечание. Фактор «Визит»: $F_{5/1020}=4,9$; $p=0,001$.

Fig. 6. Dynamics of the severity of anxiety in accordance with the HADS scale during treatment.

Note. The “Visit” factor: $F_{5/1020}=4,9$; $p=0,001$.

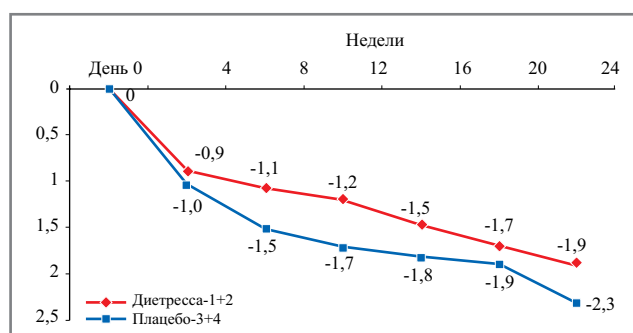


Рис. 7. Динамика выраженности депрессии по шкале HADS в процессе лечения.

Примечание. Фактор «Визит»: $F_{5/590}=6,5$; $p<0,0001$.

Fig. 7. Dynamics of depression severity in accordance with the HADS scale during treatment.

Note. The “Visit” factor: $F_{5/590}=6,5$; $p<0,0001$.

Вторыми по частоте встречаемости стали НЯ, относящиеся к нарушениям обмена веществ, расстройствам питания, к которым причислялись, например, повышение аппетита, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, снижение чувства голода и др. Эти НЯ выявлены у 27 (6,6%) пациентов объединенной группы Диетресса и 10 (12,0%) участников объединенной группы плацебо ($p=0,107$). Наиболее часто эти НЯ представлены жалобами на повышение аппетита, которое чаще встречалось у участников объединенной группы плацебо: 7,2% (6 пациентов) против 2,2% (9 пациентов) в объединенной группе Диетресса ($p=0,027$), что объясняется способностью Диетресса уменьшать чувство голода (отмеченное исследователями у некоторых пациентов как НЯ); плацебо подобным эффектом не обладало.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на жизненно важные функции и лабораторные показатели участников исследования.

Частота распределения НЯ в зависимости от степени тяжести (значения по тесту СМН 0,16; $p=0,689$) и достоверности причинно-следственной связи с препаратом (значения по тесту СМН 3,15; $p=0,076$) не различалась в объединенной группе Диетресса и объединенной группе плацебо.

В объединенной группе Диетресса по степени тяжести 85,4% НЯ классифицировали как НЯ легкой степени, 12,6% – средней степени и 1,9% – тяжелой, в то время как

Таблица 6. Средние значения массы тела пациентов в течение 24 нед**Table 6. Mean body weight values of patients over 24 weeks**

Неделя лечения	Диетресса-1 (n=208)	Плацебо-3 (n=49)	Диетресса-2 (n=194)	Плацебо-4 (n=33)
ITT-анализ				
0	89,1±10,6	87,1±7,7	87,5±9,5	86,1±9,8
4-я	87,8±10,5	86,4±7,6	86,3±9,5	85,4±9,9
8-я	86,9±10,	86,0±7,6	85,3±9,5	84,8±10,0
12-я	86,3±10,6	85,3±7,9	84,6±9,3	84,3±10,4
16-я	85,7±10,7	84,7±8,0	84,0±9,4	83,9±10,1
20-я	85,2±10,6	84,4±8,1	83,6±9,4	83,8±10,3
24-я	84,7±10,6	84,2±8,2	83,1±9,4	83,2±10,1
ANCOVA 1–3	F _{1/254} =5,12; p=0,024		—	
ANCOVA 2–4	—		F _{1/224} =4,09; p=0,044	
ANCOVA 1–2	F1/399=0,09; p=0,76			
PP-анализ				
	(n=181)	(n=45)	(n=177)	(n=30)
0-я	89,4±10,9	87,6±7,8	87,6±9,6	86,7±10,1
4-я	88,0±10,8	86,8±7,8	86,3±9,6	86,0±10,2
8-я	87,0±10,8	86,0±7,8	85,3±9,6	85,4±10,3
12-я	86,4±10,9	85,5±8,1	84,5±9,4	84,9±10,5
16-я	85,7±11,0	84,9±8,3	83,9±9,5	84,5±10,3
20-я	85,2±10,9	84,7±8,4	83,4±9,5	84,4±10,4
24-я	84,7±10,9	84,4±8,4	82,9±9,5	83,8±10,2
ANCOVA 1–3	F _{1/223} =4,47; p=0,036		—	
ANCOVA 2–4	—		F _{1/204} =5,48; p=0,02	
ANCOVA 1–2	F _{1/355} =0,0; p=0,96			

Примечание. ANCOVA 1–3 – данные дисперсионного ковариационного анализа показателей в группах Диетресса-1 и плацебо-3, ANCOVA 2–4 – Диетресса-2 и плацебо-4, ANCOVA 1–2 – Диетресса-1 и Диетресса-2, где ковариата – масса тела на неделе 0, фактор «Группа» (2 уровня), фактор «Неделя» (6 уровней).

в объединенной группе плацебо НЯ легкой степени выявлялись в 85,7% случаев, средней степени – в 14,3%, не зафиксировано ни одного случая, классифицируемого как тяжелый (значения по тесту СМН 0,16; $p=0,689$). Среди всех НЯ в объединенной группе Диетресса всего 3 случая расценены как имеющие определенную связь с исследуемой терапией.

За время исследования в объединенной группе Диетресса у 3 пациентов зарегистрировано 4 серьезных НЯ (СНЯ), не имевших связи с исследуемой терапией. Среди них – беременность, которая завершилась рождением здорового ребенка, но отмечена Минздравом как СНЯ, так как роды проходили в стационаре. Другие 2 СНЯ связаны с госпитализацией: первый случай – по поводу маточного кровотечения, которое завершилось выздоровлением пациентки, второй – по поводу остеохондроза поясничного отдела позвоночника и секвестрированной грыжи диска L4–5 (пациенту купировали болевой синдром, случай завершился неполным выздоровлением).

Обсуждение

В проведенном исследовании установлены эффективность и безопасность применения Диетресса в дозе 6 таблеток в сутки при лечении ожирения 1-й степени вне зависимости от кратности приема/схемы приема – по 1 таблетке 6 раз в сутки или по 2 таблетки 3 раза в сутки. Вместе с тем на фоне снижения массы тела у пациентов также

продемонстрировано удержание массы тела, что в соответствии с моделью лечения ожирения Эдмунтона является первостепенной задачей у пациентов на ранних стадиях ожирения [8].

Доказанная эффективность и безопасность препарата при 24-недельном применении у пациентов для снижения и контроля массы тела удовлетворяет основному критерию, предъявляемому к препаратам для лечения ожирения в соответствии с рекомендациями FDA/EMA, поскольку приводит к снижению массы тела на $\geq 5\%$ более чем у 35% пациентов в течение 6 мес лечения [16, 17].

Полученные результаты также укладываются в современную концепцию лечения ожирения, представленную в междисциплинарных клинических рекомендациях «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний», предлагающую постепенную потерю массы тела в течение 6 мес с удержанием результата в течение продолжительного времени [18].

Ранее в экспериментально-психологическом исследовании продемонстрировано, что Диетресса снимает психологическое напряжение в период формирования нового стиля питания у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени, и даже спустя 6–8 мес после отмены терапии у пациентов отсутствует рикошетное повышение аппетита и массы тела [19]. Продemonстрированный в настоящем исследовании благоприятный профиль безопасно-

сти Диетрессы подтвердил полученные ранее результаты в 3-месячном исследовании и представляется существенным преимуществом препарата в лечении ожирения [20].

Препараты, действующие на ЭКС, давно обозначены как важные агенты в лечении ожирения, в особенности на ранних этапах развития заболевания, однако вызывали вопросы, связанные с безопасностью [21–23]. Следует добавить, что возникающие нежелательные реакции на фоне приема препаратов часто являются препятствием к намерению продолжать лечение. По данным литературы, приверженность пациентов медикаментозной терапии ожирения низкая и составляет менее 25% к 4-му и менее 2% к 12-му месяцу терапии [24]. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что на фоне лечения Диетрессой происходит стабилизация массы тела без выхода на плато в сочетании с хорошим профилем безопасности, что является базой для долгосрочной терапии ожирения.

Фармакодинамические свойства лекарственного препарата Диетрессы на основе высоких разведений антител к СВ1-рецепторам вызывают большой научный интерес. Сравнительно недавно выявлено, что высокие разведения любых веществ, полученных с использованием технологического процесса, представляющего собой повторяющееся разбавление исходного вещества в сочетании с внешним физическим воздействием, обладают общим свойством – способностью модифицировать активность исходного вещества [11, 12, 25]. Установлено, что триггерным механизмом действия высоких разведений является вызываемое ими изменение конформации исходного вещества/молекулы-мишени.

Важно подчеркнуть, в исследовании представлена популяция пациентов с 1-й степенью ожирения, что соответствует каждому 5-му пациенту в мире с ожирением [26]. Исследование подтверждает тот факт, что ранняя медикаментозная коррекция ожирения способствует предотвращению прогрессирования заболевания, а значит, и развитию его осложнений [27, 28]. Эффективность Диетрессы у данной категории пациентов, вероятно, обусловлена тем, что точкой приложения препарата является ЭКС, которая

вовлечена в процесс ожирения на ранних этапах заболевания [29, 30].

Таким образом, препарат Диетрессы продемонстрировал безопасное терапевтическое воздействие за счет влияния на центральные и периферические механизмы регуляции ЭКС, что клинически выражалось в виде позитивной динамики массы тела, а также существенном улучшении психического и физического компонентов здоровья, что приводило к улучшению качества жизни пациентов.

Заключение

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования демонстрируют эффективность препарата Диетрессы у пациентов с ожирением 1-й степени. Применение препарата в монотерапии сопровождается снижением массы тела вне зависимости от схемы приема. Для терапии Диетрессой показан благоприятный профиль безопасности, что является важным фактором при длительном лечении.

Конфликт интересов. Диетресса – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”». [Е.И. Красильникова], С.В. Воробьев, Т.В. Моругова получили грант исследователя от ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”» на проведение клинического исследования.

Conflict of interests: Dietressa is a commercial drug, which is produced and distributed by LLC “NPF “Materia Medica Holding”. [E.I. Krasil'nikova], S.V. Vorobyev, T.V. Morugova received an investigator's grant from LLC “NPF “Materia Medica Holding” for the clinical trial.

Источник финансирования. Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”». Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT01535014. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи предоставлены ООО «НПФ “Материя Медика Холдинг”».

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела
НЯ – нежелательное явление
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ЭКС – эндоканнабиноидная система
СМН (Cochran–Mantel–Haenszel) – критерий Кохрана–Мантеля–Хенселя
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ИТТ (Intention to treat) – стратегия анализа данных исследования, в соответствии с которой любой субъект, рандомизированный для лечения, должен быть включен в анализ («Намерение лечиться»)
РР (Per Protocol) – анализ данных пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed: 08.07.2020.
2. Bures RM, Mabry PL, Orleans CT, Esposito L. Systems science: a tool for understanding obesity. *Am J Public Health*. 2014;104(7):1156. DOI:10.2105/AJPH.2014.302082
3. Vassilopoulou L, Psycharakis C, Petrakis D, et al. Obesity, Persistent Organic Pollutants and Related Health Problems. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:81–110. DOI:10.1007/978-3-319-48382-5_4
4. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4–12. PMID: 16613757
5. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):161. DOI:10.21037/atm.2017.03.107
6. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Рабочая группа. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 23.11.2020 [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated with its diseases. National clinical guidelines. Working group. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Accessed: 23.11.2020 (in Russian)].
7. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–7. DOI:10.1038/ijo.2008.102
8. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(3):289–95. DOI:10.1038/ijo.2009.2
9. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187–94. DOI:10.1007/s13679-017-0262-y

10. Hartley M. Lifestyle modification as first line of treatment for chronic disease. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2014;1(2):35-9. DOI:10.15406/jdmdc.2014.01.00009
11. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018;10(4):103. DOI:10.3390/sym10040103
12. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Диетрессы РУ ЛСР-006933/10. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=816d2f41-e157-448b-b9ed-9707a2331bb0&t. Ссылка активна на 13.11.2020 [Instruction for medical use of Dietressa Registration Number ЛСР-006933/10. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=816d2f41-e157-448b-b9ed-9707a2331bb0&t. Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
14. Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Воробьева Т.М., и др. Экспериментальное исследование эффектов «Диетрессы» – нового препарата для лечения ожирения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(9):290-3 [Kheifets IA, Bugaeva LA, Vorobyeva TM, et al. Experimental studying of Dietressa's effects – a novel drug for obesity treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2011;152(9):290-3 (in Russian)].
15. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2011;5:2-10 [Mkrtyumyan AM. Endocannabinoid system as a therapeutic target. Dietary pressures of a new drug for the treatment of obesity. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endocrinology*. 2011;5:2-10 (in Russian)].
16. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. DOI:10.1159/000442721
17. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management EMA/CHMP/311805/2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-control_en.pdf. Accessed: 18.06.2021
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12714
19. Решетова Т.В., Жигалова Т.Н. Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2013;3:100-2 [Reshetova TV, Zhigalova TN. Alimentary obesity and eating disorders: diagnosis and treatment. *Lechashii Vrach*. 2013;3:100-2 (in Russian)].
20. Kang JG, Park CY. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*. 2012;36(1):13-25. DOI:10.4093/dmj.2012.36.1.13
21. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Braz J Psychiatry*. 2009;31(2):145-53. DOI:10.1590/s1516-44462009000200012
22. Vemuri VK, Janero DR, Makriyannis A. Pharmacotherapeutic targeting of the endocannabinoid signaling system: drugs for obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav*. 2008;93(4-5):671-86. DOI:10.1016/j.physbeh.2007.11.012
23. Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2007.
24. Hemo B, Endevelt R, Porath A, et al. Adherence to weight loss medications; post-marketing study from HMO pharmacy data of one million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):269-75. DOI:10.1016/j.diabres.2011.08.021
25. Петров С.И., Эпштейн О.И. Потенцированные растворы: влияние на сигнал ртути (II) в инверсионной вольтамперометрии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003(Прил.1):6-9 [Petrov SI, Epstein OI. Potentiating solutions: influence on mercury signal (II) in inverse voltammetry. *Bull Exp Biol Med*. 2003(Suppl. 1):6-9 (in Russian)].
26. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-40. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30026-9
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
28. Canning KL, Brown RE, Wharton S, et al. Edmonton Obesity Staging System Prevalence and Association with Weight Loss in a Publicly Funded Referral-Based Obesity Clinic. *J Obes*. 2015;2015:619734. DOI:10.1155/2015/619734
29. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54(10):2838-43. DOI:10.2337/diabetes.54.10.2838
30. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66. DOI:10.1056/NEJMra1514009

Статья поступила в редакцию /The article received: 01.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68.

Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование

Э.П. Яковенко^{✉1}, Т.В. Строкова¹, А.В. Яковенко¹, А.Н. Иванов¹, И.П. Солюянова², Н.Н. Васильев³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия;

³ГБУ РС(Я) «Якутская городская клиническая больница», Якутск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии с включением пробиотика Бифиформ у больных с *Helicobacter pylori* (Нр)-инфекцией.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование были включены 68 Нр-положительных пациентов: 22 – с подтвержденным диагнозом язвенной болезни, 46 – с хроническим гастритом и гастроудоденитом с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне. Диагноз и инфицированность Нр верифицированы результатами эндоскопического, морфологического исследования, а также с использованием ¹³С-уреазного дыхательного теста и определением антигена Нр в кале. В зависимости от проводимой терапии пациенты были рандомизированы в 2 группы: основная – принимали 2 раза в день в течение 14 дней омепразол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + висмута трикалия дицитрат 240 мг + Бифиформ 2 капсулы 2 раза в день; контрольная – проводилась аналогичная терапия, но без включения Бифиформа. Повторное тестирование на Нр осуществлялось через 1 мес после прекращения курсового лечения. **Результаты.** При использовании висмутсодержащей квадротерапии отмечена высокая частота эрадикации Нр, которая при ПТТ-анализе составила 86,1 и 68,8% ($p>0,05$) и при РР-анализе – 93,9 и 95,7% ($p>0,05$) у пациентов основной и контрольной групп соответственно. Побочные эффекты лекарственной терапии выявлены у 16,7 и 43,8% ($p<0,05$), что послужило поводом для досрочного прекращения терапии в результате их развития у 5,6 и 28% ($p<0,05$) пациентов основной и контрольной групп соответственно. Включение пробиотика Бифиформ в эрадикационную тройную терапию Нр-инфекции снизило частоту выявления толстокишечного дисбиоза с 27,8 до 3,6% и оказало положительное влияние на показатели местного иммунитета (повышенное содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате и стабильный уровень секреторного иммуноглобулина А в копрофильtrate).

Заключение. Проведенное исследование показало, что при использовании двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии частота эрадикации Нр превышала 90%. Включение в эрадикационную схему пробиотика Бифиформ резко снижает частоту побочных эффектов и повышает комплаенс пациентов, а также способствует поддержанию факторов защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на высоком уровне.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, язвенная болезнь, эрадикационная тройная терапия, плазматические клетки, секреторный иммуноглобулин А, висмутсодержащие препараты, Бифиформ

Для цитирования: Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солюянова И.П., Васильев Н.Н. Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 916–922. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200996

ORIGINAL ARTICLE

A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68

Emilia P. Yakovenko^{✉1}, Tatiana V. Strokova¹, Andrew V. Iakovenko¹, Alexander N. Ivanov¹, Irina P. Soluyanov², Nikolay N. Vasilyev³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;

³Yakutsk Municipal Hospital, Yakutsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉Яковенко Эмилия Прохоровна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(903)292-95-69; e-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Строкова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0762-0873

✉Emilia P. Yakovenko. E-mail: kafgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Tatiana V. Strokova. ORCID: 0000-0002-0762-0873

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadruple of *Helicobacter pylori* (Hp) infection with the inclusion of a probiotic Bifiform.

Materials and methods. An open prospective comparative randomized study included 68 Hp-positive patients: 22 with a confirmed diagnosis of peptic ulcer disease, 46 with chronic gastritis, gastroduodenitis and erosions in the pylorobulbar zone. The diagnosis and Hp infection were verified by the results of endoscopic and morphological studies, as well as using the ¹³C-urease breath test and determination of the Hp antigen in the feces. Depending on the therapy, the patients were randomized into 2 groups: the main group was taken 2 times a day for 14 days omeprazole 20 mg + amoxicillin 1000 mg + clarithromycin 500 mg + bismuth tripotassium dicitrate 240 mg + Bifiform 2 capsules 2 times a day; control – similar therapy was carried out, but without the inclusion of Bifiform. Repeated testing for Hp was carried out one month after the termination of the course of treatment.

Results. When using bismuth-containing quadruple, a high frequency of Hp eradication was noted, which in the ITT analysis was 86.1 and 68.8% ($p>0.05$) and in the PP analysis it was 93.9 and 95.7% ($p>0.05$) in patients of the main and control groups, respectively. Side effects of drug therapy were detected in 16.7 and 43.8% ($p<0.05$), which was the reason for the early termination of therapy as a result of their development in 5.6 and 28% ($p<0.05$) in patients of the main and control groups, respectively. The inclusion of the probiotic Bifiform in the eradication triple therapy of Hp infection reduced the frequency of detection of colonic dysbiosis from 27.8 to 3.6% and had a positive effect on the indices of local immunity (increased content of plasma cells in the inflammatory infiltrate and a stable level of secretory immunoglobulin A in coprofiltrate).

Conclusion. A prospective, comparative, randomized study has shown that when using a two-week bismuth-based quadruple the eradication rate exceeds 90%. The inclusion of Bifiform in the eradication scheme dramatically reduces the frequency of adverse events and increases patient compliance, and also maintains the protective factors of the gastrointestinal mucosa at a higher level.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, eradication triple therapy, adverse events, plasma cells, secretory IgA, bismuth-containing preparations, Bifiform

For citation: Yakovenko EP, Strokova TV, Iakovenko AV, Ivanov AN, Soluyanov IP, Vasilyev NN. A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadruple therapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 916–922. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200996

Учитывая возможные краткосрочные и отдаленные последствия персистенции *Helicobacter pylori* (Hp)-инфекции в слизистой оболочке (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и независимо от ее клинического варианта течения (хронический гастрит, язвенная болезнь – ЯБ, рак и MALT-лимфома желудка) признано, что проведение антихеликобактерной терапии показано всем инфицированным пациентам за небольшим исключением [1]. Использование современных схем антихеликобактерной терапии, включающих ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики и препараты висмута с продолжительностью лечения 10–14 дней, позволяет повысить частоту эрадикации Hp до 90% [1–3]. Однако увеличение сроков терапии приводит к развитию нежелательных явлений (НЯ), связанных в первую очередь с угнетением антибиотиками роста нормальной кишечной микрофлоры и избыточным размножением потенциально патогенных кишечных бактерий. Частота развития НЯ достигает 30–40%, что ухудшает комплаенс пациента и нередко требует преждевременного прекращения терапии [4, 5].

Для восстановления нормального состава кишечного микробиома и купирования антибиотикоассоциированных гастроинтестинальных симптомов широко используются пробиотики – препараты, содержащие полезные для человека штаммы кишечных бактерий человека. Проведенные исследования показали, что включение пробиотиков в эрадикационные схемы приводит к повышению их эффективности и снижению частоты антибиотикоассоциированных побочных эффектов [6, 7].

В настоящее время идет поиск методов повышения не только эффективности, но и безопасности эрадикационной терапии, и логично предположить, что включение пробиотика Бифиформ в схему лечения Hp-инфекции позволит повысить эффективность терапии и уменьшить частоту развития НЯ, связанных с нарушением кишечного микробиома.

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии с включением пробиотика Бифиформ у больных с Hp-инфекцией.

Материалы и методы

В течение 2018–2020 гг. нами в многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности висмутсодержащей квадротерапии, усиленной пробиотиком Бифиформ, включены 68 пациентов с наличием Hp-инфекции в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $44,3 \pm 9,7$ года) – 46 мужчин и 22 женщины. По результатам обследования у 22 больных была диагностирована ЯБ: у 17 – с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 5 – в желудке; у 46 пациентов выявлен хронический гастродуоденит с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденная Hp-инфекция;
- наличие язвенного дефекта или эрозий в СО желудка и/или луковице ДПК;
- подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Яковенко Андрей Владиславович – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Иванов Александр Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Солуянова Ирина Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факкультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО АГМА

Васильев Николай Николаевич – канд. мед. наук, глав. врач ГБУ РС(Я) ЯГКБ

Andrew V. Iakovenko

Alexander N. Ivanov

Irina P. Soluyanov

Nikolay N. Vasilyev

Критерии исключения из исследования:

- наличие осложнений ЯБ;
- оперативные вмешательства на желудке, ДПК, кишечнике;
- наличие заболеваний, сопровождающихся иммунными нарушениями;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антисекреторных и антибактериальных средств, сукральфата, препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника, и иммуномодуляторов более чем 5 дней в течение 6 нед, предшествующих исследованию;
- беременность, лактация;
- проводимая антихеликобактерная терапия в анамнезе.

В зависимости от проводимого лечения больные рандомизированы в 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 36 пациентов (24 мужчины, 12 женщин), у 12 из них выявлена ЯБ (у 9 – с локализацией язвы в луковице ДПК, у 3 – в желудке), у 24 – хронический гастрит с наличием эрозий в антральном отделе желудка и/или луковице ДПК. Контрольную группу составили 32 пациента (22 мужчины, 10 женщин): 10 – с ЯБ (8 – с локализацией язвы в луковице ДПК и 2 – в желудке) и 22 – с хроническим гастритом с наличием эрозий в пилоробульбарной зоне.

Пациентам обеих групп была назначена двухнедельная эрадикационная терапия, включавшая омепразол по 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды (перед завтраком и ужином) с интервалом в 12 ч + во время еды 2 раза в день (на завтрак и ужин) кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг + висмута трикалия дицитрат 240 мг. Пациентам основной группы с первого дня эрадикационной терапии на 14 дней был назначен Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день, которые принимались через 90 мин после завтрака и ужина. После окончания эрадикационной терапии больные продолжали прием омепразола 20 мг/сут при наличии эрозий в пилоробульбарной зоне в течение 2 нед, при дуоденальной локализации язв – 4 нед и при желудочной локализации язв – 6 нед. В целом курсовое лечение продолжалось 4 нед у пациентов с хроническим гастритом, 6 нед – с дуоденальными язвами, 8 нед – с желудочными язвами.

Всем больным до и после окончания лечения проведены клинические и стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, аспарагиновая и аланиновая аминотрансферазы, креатинин, щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза).

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС) с биопсией СО тела и антрального отдела желудка, а также ДПК проведены всем пациентам при включении в исследование. После окончания терапии всем пациентам выполнена ЭГДС. Повторное тестирование пациентов на наличие Нр было проведено через 1–2 мес после прекращения терапии с использованием ^{13}C -уреазного дыхательного теста или определения антигена Нр в кале.

Морфологическая оценка степени выраженности и стадии гастрита проводилась по системе OLGA, разработанной международной группой гастроэнтерологов и патологов [7, 8]. При первичном исследовании диагностика Нр осуществлялась с помощью двух методов: гистологического и серологического (определение в крови антител иммуноглобулина – IgG к Нр). Оценка эрадикации Нр проводилась не ранее чем через 1 мес после окончания терапии с использованием одного из указанных тестов: гистологического, определение антигена Нр в кале или ^{13}C -уреазного

дыхательного теста. Больные считались неинфицированными, если результат любого из методов был отрицательным.

Морфометрическое исследование клеток иммунной системы ДПК проводилось по методике, предложенной И.Т. Щербаковым [9]. Состояние местного иммунитета оценивалось по содержанию секреторного IgA (sIgA) в сыворотке крови и копрофилтрах, исследование его проводилось по стандартным методикам.

Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводился водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой с использованием портативного газового хроматографа (EC 60 Gastrolayzer). Избыточный бактериальный рост считался доказанным при содержании H_2 в выдыхаемом воздухе свыше 20 ppm [10]. Водородный дыхательный тест был проведен у 18 и 16 пациентов в основной группе и у 14 и 13 пациентов в контрольной группе до и после лечения соответственно. Микробиологическое исследование фекалий проводилось по общепринятым методикам, при этом выделялись пациенты с наличием и отсутствием условно-патогенных бактерий. Бактериологическое исследование кала проведено у 36 и 32 пациентов основной группы и у 28 и 20 пациентов контрольной группы до и после окончания терапии соответственно.

Комплаенс (следование пациента предписанному режиму лечения) оценивался при еженедельном контакте с пациентом и считался адекватным, если за время лечения было принято более 80% назначенных препаратов. Побочным эффектом считался симптом, возникающий в процессе лечения. Если вновь появившийся симптом требовал дополнительного приема лекарственных средств или прекращения эрадикационной терапии, больной исключался из исследования. Дизайн ведения пациентов представлен в табл. 1.

Анализ эффективности эрадикационной терапии проводился отдельно: у всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat – ИТТ-анализ), и у закончивших исследование согласно протоколу (per-protocol – РР-анализ).

Критерии оценки эффективности терапии: частота эрадикации Нр, редукция избыточного бактериального роста в тонкой кишке и толстокишечного дисбактериоза, нормализация местных иммунных нарушений СО ДПК. Критерии оценки безопасности терапии: частота побочных эффектов эрадикационной кватротерапии, число пациентов, исключенных из исследования в результате развития НЯ.

При статистической обработке полученных результатов использовались критерий Стьюдента и χ^2 -критерий. Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Полностью закончили лечение и наблюдение 33 из 36 пациентов основной и 23 из 32 – контрольной группы. Досрочно прекратили лечение 3 пациента с наличием гастрита из основной группы (из них 1 не пришел на очередное исследование и 2 – в связи с развитием аллергической реакции) и 9 пациентов (7 – с наличием хронического гастрита и 2 – с дуоденальной язвой) из контрольной группы в связи с НЯ (8 – появление диареи и/или болей в животе, 1 – рвоты).

К окончанию наблюдения (12 нед) у всех пациентов документировано рубцевание язв и эрозий. Результаты исследований на Нр были отрицательными у 31 (93,9%) из 33 пациентов основной и у 22 (95,7%) из 23 пациентов контрольной группы. Частота эрадикации Нр у больных

Таблица 1. Дизайн ведения наблюдаемых больных
Table 1. Management design of the observed patients

Показатели	Сроки				
	первичный осмотр	1–2 нед	3–4 нед	5–8 нед	12 нед
Анализ субъективных и объективных проявлений заболевания	+	Опрос по телефону через день	Опрос по телефону 1 раз в неделю	При наличии симптомов	+
Тесты на Нр	+	–	–	–	+
ЭГДС	+	–	По необходимости		+
Клинико-лабораторные, иммунологические и микробиологические исследования	+	–	–	–	+
Эрадикационная терапия		+	–	–	–
Прием Бифиформа		+	–	–	–
Прием ИПП		+	+	+(при желудочной локализации язв)	–

Таблица 2. Частота эрадикации Нр в основной и контрольной группах больных
Table 2. Frequency of *Helicobacter pylori* eradication in the main and control groups of patients

Показатель	Частота эрадикации Нр в группах						p
	основная			контрольная			
	всего	Нр-отрицательные		всего	Нр-отрицательные		
		n	%		n	%	
ITT-анализ	36	31	86,1	32	22	68,8	>0,05
PP-анализ	33	31	93,9	23	22	95,7	>0,05

Таблица 3. Характеристика НЯ, возникших в процессе эрадикационной терапии у наблюдаемых пациентов
Table 3. Characteristics of adverse events that occurred in the course of eradication therapy in the observed patients

Признаки	Число больных в группах с наличием признака				p
	основная (n=36)		контрольная (n=32)		
	абс.	%	абс.	%	
Диарея	1	2,8	7	21,9	<0,05
Метеоризм	2	5,6	7	21,9	<0,05
Абдоминальная боль	0	0	5	15,6	<0,05
Тошнота	1	2,8	4	12,5	>0,05
Горечь во рту	5	13,9	6	18,8	>0,05
Рвота	0	0	4	12,5	<0,05
Запоры	3	8,3	3	9,4	>0,05
Аллергия	2	2,8	1	3,1	>0,05
Всего пациентов с наличием НЯ	6	16,7	14	43,8	<0,05
Исключены из исследования по НЯ	3	8,3	9	28,1	<0,05

наблюдаемых групп существенно не различалась и составила в основной группе 86,1% при ИТТ-анализе и 93,9% – при РР-анализе и в контрольной группе – у 68,8 и 95,7% пациентов соответственно (табл. 2).

Таким образом, используемая нами двухнедельная висмутсодержащая квадротерапия оказалась высокоэффективной в эрадикации Нр-инфекции, и добавление пробиотика Бифиформ существенно не повлияло на ее результаты.

В течение двухнедельной эрадикационной терапии у 6 (16,7%) пациентов основной и у 14 (43,8%) контрольной группы отмечено развитие НЯ, при этом наблюдалось соче-

тание нескольких из них у 1 пациента. Характеристика НЯ у наблюдаемых пациентов представлена в табл. 3.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, частота развития НЯ и исключения пациентов из исследования в связи с их развитием были существенно ниже в основной группе. Необходимо отметить, что в основной группе значимым НЯ, требующим отмены терапии, стала аллергия, в контрольной – желудочно-кишечные расстройства.

Дисбиотические нарушения с наличием условно-патогенных бактерий в кале у пациентов основной группы были выявлены до начала эрадикационной терапии у 10 (27,8%)

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования кала и водородного дыхательного теста больных до и после лечения**Table 4. Results of bacteriological examination of feces and hydrogen breath test before and after treatment**

Результаты бактериологического исследования кала										
Признак	Число больных с наличием признака									
	основная группа					контрольная группа				
	до лечения (n=36)		после лечения (n=28)		p	до лечения (n=32)		после лечения (n=24)		p ₁
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Наличие условно-патогенных бактерий	10	27,8	1	3,6	<0,05	12	37,5	7	29,2	>0,05
Результаты водородного дыхательного теста										
Признак	Число пациентов с наличием признака									
	основная группа					контрольная группа				
	до лечения (n=18)		после лечения (n=16)		p	до лечения (n=14)		после лечения (n=13)		p ₁
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке	7	38,9	1	6,3	<0,05	6	42,9	1	7,7	<0,05

Таблица 5. Морфометрическая характеристика иммунологических показателей СО ДПК**Table 5. Morphometric characteristics of the immunological indices of the duodenal mucosa**

Количество клеток в 1 мм ² биоптата	Здоровые	Основная группа (n=11)		Контрольная группа (n=10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		Нр+	Нр-	Нр+	Нр-
Номер графы	1	2	3	4	5
Клеточная плотность инфильтрата	8306±701	1,3 12 402±673	2 8038±578	1,5 12 800±467	1,4 10 009±606
Лимфоциты	2848±369	1,3 4100±545	1,2,5 2790±203	1 3987±365	3,4 2994±201
Макрофаги	487	1 903±113	1 921±202	1 997±223	1 922±212
Нейтрофилы	11±9	1,3 387±89	2,4 15,4±1,3	5 409±78	4 26,7±4,6
Плазматические клетки	2398±448	1,3,5 4513±571	1,2,5 5096±320	1,5 4398	1,3,4 3936±498

Примечание. Верхний индекс указывает номер графы, с показателями которой имеются достоверные различия ($p<0,05$).

из 36 больных и по окончании наблюдения – у 1 (3,6%) из 28 больных ($p<0,05$). В контрольной группе условно-патогенные бактерии до лечения были обнаружены у 12 (37,5%) из 32 пациентов и у 7 (35%) из 20 ($p>0,05$) по окончании наблюдения. Таким образом, включение в эрадикационную схему пробиотика Бифиформ существенно снижало содержание условно-патогенных бактерий в толстой кишке.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен при первичном исследовании у 7 (38,9%) из 18 и у 6 (42,9%) из 14 пациентов, при повторном исследовании – у 1 (6,3%) из 16 и у 1 (7,7%) из 13 пациентов основной и контрольной группы соответственно (табл. 4).

Таким образом, результаты исследования показали, что включение пробиотика Бифиформ в эрадикационную схему в основной группе существенно снизило частоту выявления толстокишечного дисбиоза, вместе с тем в обеих

исследуемых группах к окончанию наблюдения отмечено существенное снижение числа пациентов с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Для оценки противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта пробиотика Бифиформ при Нр-инфекции у 11 больных основной и 10 контрольной группы были проведены морфометрические исследования биоптатов СО ДПК до и после лечения. Результаты исследования выявили, что в сравнении с показателями здоровых лиц [9] у Нр-положительных пациентов отмечалось существенное увеличение плотности клеточного инфильтрата за счет всех клеток, участвующих в иммунном ответе: лимфоцитов, плазматических макрофагов, нейтрофилов. После проведения антибактериальной терапии у Нр-отрицательных больных обеих групп отмечено существенное снижение плотности клеточного инфильтрата и количества всех клеточных элементов за исклю-

чением плазматических клеток, уровень которых у пациентов, получавших Бифиформ, оказался существенно выше, чем в контрольной группе (табл. 5).

До лечения и по окончании наблюдения у 16 пациентов основной и у 12 – контрольной группы исследовано содержание sIgA в копрофильtrate. При анализе полученных результатов оказалось, что после проведенной терапии в основной группе содержание sIgA в копрофильtrate не изменилось и составило 0,45 г/л до лечения и 0,46 г/л после лечения. У больных контрольной группы после окончания наблюдения отмечено существенное падение содержания sIgA в кале с 0,45 г/л до лечения до 0,24 г/л после лечения.

Обсуждение

В связи с ростом резистентности Нр к антибиотикам и развитием побочных эффектов в процессе проведения терапии в настоящее время рекомендуется использование только тех схем, эффективность которых превышает 90–95% [1, 11]. В последние годы было предложено включать в эрадикационные схемы пробиотики, оказывающие положительный эффект как в повышении частоты эрадикации Нр, так и в снижении НЯ [7, 12, 13].

В проведенном нами исследовании была использована двухнедельная усиленная висмута трикалия дицитратом тройная терапия, включающая ИПП + кларитромицин + амоксициллин + висмута трикалия дицитрат (висмутосодержащая квадротерапия). Согласно литературным данным, такая схема является одной из эффективных в эрадикации Нр и включена в VI Московские соглашения 2017 г. по лечению Нр-инфекции [14]. Для повышения эффективности терапии и снижения частоты развития побочных эффектов больным основной группы дополнительно назначался пробиотик Бифиформ, содержащий *Bifidobacterium longum* BB-46, 10^7 КОЕ и *Enterococcus faecium* ENCJa-68, 10^7 КОЕ. Согласно инструкции к препарату, штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum*, входящие в состав пробиотика, являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими кишечник. Препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Терапевтический эффект Бифиформа обусловлен как непосредственным прямым действием входящих в состав препарата компонентов (высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов), так и опосредованным – стимуляция местного кишечного звена иммунитета (активация синтеза IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона и др.).

В проведенном исследовании показано, что висмутосодержащая квадротерапия продолжительностью 14 дней является высокоэффективной в эрадикации Нр. Включение в данную схему терапии пробиотика Бифиформ существенно не повлияло на частоту эрадикации Нр. Так, при ИТТ- и РР-анализах частота эрадикации Нр в основной группе, получающей Бифиформ, составила 86,1 и 93,9% и в контрольной – 68,8 и 95,7% соответственно. В то же время проведенное нами ранее исследование показало, что включение Бифиформа в тройную семидневную терапию, которая в настоящее время признана малоэффективной, существенно повышало частоту эрадикации Нр, однако уровень ее не превышал 90% [15].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что в основной группе, получавшей Бифиформ, частота развития таких НЯ, как диарея, метеоризм, абдоминальная боль, рвота, а также число больных, досрочно прекративших лечение и выбывших из исследования, оказались существенно ниже, чем в контрольной группе, не получав-

шей Бифиформ. Так, число выбывших из исследования в результате развития антибиотикоассоциированных кишечных расстройств в группах, получавших и не получавших пробиотик Бифиформ, составляло 5,6 и 28,1% ($p < 0,05$) соответственно. Полученные нами данные согласуются с литературными, свидетельствующими, что включение пробиотиков в эрадикационные схемы Нр позволяет снизить частоту побочных эффектов и улучшить комплаенс пациента. В рекомендации Маастрихт V [2] включены следующие утверждения, касающиеся использования пробиотиков:

- Утверждение 9. Только определенные штаммы пробиотиков продемонстрировали эффективность в отношении снижения частоты нежелательных эффектов при проведении эрадикации Нр (некоторые штаммы лактобактерий и *Saccharomyces boulardii*).
- Утверждение 10. Только определенные пробиотики могут оказывать положительный эффект на эрадикацию Нр (некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий и *S. boulardii*).

Согласно литературным данным, положительные эффекты пробиотиков по купированию НЯ, развивающихся при использовании антибиотиков, связаны с нормализацией кишечного микробиома и иммунологических расстройств в СО ЖКТ [16]. В исследовании была изучена динамика состояния микробиоты тонкой и толстой кишки в процессе антибактериальной терапии у пациентов, получавших и не получавших пробиотик Бифиформ. В итоге оказалось, что в процессе двухнедельной антибактериальной терапии у большинства пациентов обеих групп отмечена нормализация микробиоты тонкой кишки и прием Бифиформа существенно не повлиял на результаты терапии. Так, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен до лечения у 38,9 и 42,9% и по окончании наблюдения – у 6,3 и 7,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о том, что в купировании избыточного бактериального роста в тонкой кишке ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам [16].

Что касается толстокишечной микробиоты, то полученные нами результаты свидетельствуют, что использование Бифиформа в эрадикационных схемах приводило к разрешению дисбиотических нарушений в толстой кишке. Так, наличие условно-патогенных бактерий в кале в основной группе было выявлено у 27,8 и 3,6% ($p < 0,05$) и в контрольной – у 37,5 и 35% ($p > 0,05$) пациентов до и после лечения соответственно.

Важным механизмом действия пробиотиков является повышение активности местной иммунной системы в отношении патогенной микрофлоры и в частности Нр [17]. В проведенном нами исследовании показано, что включение в эрадикационную терапию Бифиформа приводило к существенному повышению количества плазматических клеток в СО ДПК у больных, ставших Нр-отрицательными. Известно, что плазматические клетки являются основными продуцентами sIgA, который обеспечивает нейтрализацию и блокаду адгезии бактерий, токсинов и вирусов, стимулирует антибактериальную активность фагоцитов, лимфоцитов в отношении патогенных бактерий, связывает аллергены, пищевые антигены, способные провоцировать аллергические реакции, оказывает неспецифическую супрессию хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов, потенцирует антибактериальные эффекты лактоферрина и лактопероксидазы [18]. В исследовании показано, что к окончанию курсового лечения у пациентов основной группы, принимавших Бифиформ, уровень sIgA в копрофильtrатах был существенно выше, чем в контрольной группе, и составил

0,46 и 0,24 г/л соответственно. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что пробиотики стимулируют продукцию sIgA, который участвует в стабилизации защитного слизистого барьера ЖКТ [15, 19].

Заключение

Проведенное проспективное сравнительное рандомизированное исследование показало, что двухнедельная висмутсодержащая квадротерапия является высокоэффективной с частотой эрадикации *Нр*, превышающей 90%, но

с высоким уровнем развития побочных эффектов. Включение в эрадикационную схему Бифидорма резко снижает частоту развития НЯ и повышает комплаенс пациентов, а также поддерживает факторы защиты СО ЖКТ и состояние кишечной микробиоты на нормальном уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НЯ – нежелательные явления
СО – слизистая оболочка
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ – язвенная болезнь

Нр – *Helicobacter pylori*
Ig – иммуноглобулин
ИТТ (intention-to-treat) – все включенные в исследование пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов
РР (per-protocol) – пациенты, полностью завершившие курс лечения по протоколу
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
2. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016;0:1-25. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
3. Яковенко Э.П., Васильев Н.Н., Яковенко А.В., и др. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;5:154-60 [Yakovenko EP, Vasil'ev NN, Yakovenko AV, et al. Practical approaches to treatment of chronic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2019;5:154-60 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-165-5-154-160
4. Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of proteobacteria and decreased relative abundances of bacteroidetes and actinobacteria. *Helicobacter*. 2018;23(4):e12498. DOI:10.1111/hel.12498
5. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1220-9. DOI:10.14309/ajg.0000000000001246
6. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:6530-43. DOI:10.4236/wjcd.2018.88040
7. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Войнован И.Н., Колбасников С.В. Роль пробиотиков в лечении хеликобактерной инфекции. *Фарматека*. 2017;6:65-9 [Bordin DS, Embutnieks IuV, Voinovan IN, Kolbasnikov SV. Role of probiotics in treatment of *Helicobacter* infection. *Farmateka*. 2017;6:65-9 (in Russian)].
8. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLG staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-8. DOI:10.1016/j.dld.2008.02.030
9. Щербakov И.Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных и вирусных инфекциях и хронических колитах. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1995 [Shcherbakov IT. Pathomorphology of gastrointestinal mucosa in acute bacterial and viral infections and chronic colitis. Autoref. dissertation of doctor of medical sciences. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Moscow, 1995 (in Russian)].
10. Esposito I, de Leone A, Di Gregorio G, et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: An observation on nonabsorbable antibiotics. *World J Gastroenterol*. 2007;13(45):6016-21. DOI:10.3748/wjg.v13.45.6016
11. Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(1):21-8. DOI:10.1586/17474124.2014.859522
12. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. 2013;47(1):25-32. DOI:10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
13. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12640. DOI:10.1111/hel.12640
14. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements). *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2017;2:3-21 (in Russian)].
15. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В., и др. Влияние пробиотика бифидорма на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):21-6 [Yakovenko EP, Grigoryev PYa, Yakovenko AV, et al. Effects of probiotic bifidorm on efficacy of *Helicobacter pylori* infection treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(2):21-6 (in Russian)].
16. Rao SS, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: Clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078. DOI:10.14309/ctg.0000000000000078
17. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(5):755-73. DOI:10.1016/s1521-6918(03)00074-x
18. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(9):1669-75. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x
19. Vitini E, Alvarez S, Medina M, et al. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria. *Biocell*. 2000;24(3):223-32.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии

М.Д. Ардатская¹, Л.И. Буторова^{✉2}, М.А. Калашникова³, Н.Р. Нугаева², Ю.В. Овчинников², О.Ш. Ойноткинова^{4,5}, А.И. Павлов⁶, Р.Г. Плавник⁷, Е.В. Саютина⁸, Т.Б. Топчий¹, О.Н. Трунова⁹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия;

⁷ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹Клиника «К+31», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 может проявляться поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Повреждение ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса слизистой оболочки пищеварительного тракта. Частым гастроэнтерологическим проявлением COVID-19 является диарея.

Цель. Изучение клинических особенностей гастроэнтерологических расстройств и возможности оптимизации терапии диарейного синдрома у пациентов с COVID-19 с легкой формой вирусной инфекции.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 230 больных COVID-19 легкой степени тяжести: К-группа ($n=115$) – с респираторными симптомами, I группа ($n=115$) – с гастроинтестинальными проявлениями в сочетании и без признаков поражения органов дыхания. С целью сравнения эффективности лечения диарейного синдрома пациенты I группы рандомизированы в 2 подгруппы: Ia ($n=58$) – лечение пребиотиком (Закофальк®) и Ib ($n=57$) – энтеросорбентами.

Результаты. Развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще отмечено у коморбидных пациентов (67%). Среди гастроинтестинальных симптомов доминировали диарея (93,9%) и метеоризм (76,5%), у 1/3 пациентов они были первыми манифестами инфекции. Установлено, что у 98,4% больных I группы (против 42,6% К-группы) выявлялись признаки инфекционной интоксикации. У пациентов с поражением ЖКТ отмечены удлинение лихорадочного периода на $9 \pm 1,5$ дня, более поздняя (на 6 дней) верификация вирусной этиологии заболевания. Установлено, что у пациентов I группы регресс клинических симптомов, длительность вирусного заболевания, динамика формирования антител, прогноз развития расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), в постинфекционном периоде зависели от проводимого лечения. У пациентов, принимавших Закофальк®, эти показатели были достоверно лучше.

Заключение. В легких случаях для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, эффективного купирования кишечных симптомов, снижения риска формирования СРК-подобных симптомов целесообразно назначение Закофалька в начальной дозе 3 таблетки в сутки.

Ключевые слова: COVID-19, гастроинтестинальные симптомы, диарея, микробиоценоз, бутират, Закофальк, СРК-подобные расстройства
Для цитирования: Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020

ORIGINAL ARTICLE

Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy

Maria D. Ardatskaya¹, Ludmila I. Butorova^{✉2}, Marina A. Kalashnikova³, Nelli R. Nugaeva², Yury V. Ovchinnikov², Olga Sh. Oynotkinova^{4,5}, Aleksandr I. Pavlov⁶, Roman G. Plavnik⁷, Elena V. Sayutina⁸, Tatiana B. Topchii¹, Svetlana N. Trunova⁹

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Буторова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». +7(926)185-36-80; e-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Калашникова Марина Алексеевна – врач-гастроэнтеролог ФГБУ ОБП УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-1938-7829

✉ Ludmila I. Butorova. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Marina A. Kalashnikova. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Branch of Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁵Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁶Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁷ISOCARB LLC, Moscow, Russia;

⁸Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁹Clinic "K+31", Moscow, Russia

Abstract

Background. The novel coronavirus infection COVID-19 can be manifested by damage to the organs of the gastrointestinal tract (GIT). Damage to the gastrointestinal tract by the SARS-CoV-2 virus leads to a violation of the microbial-tissue complex of the mucous membrane of the digestive tract. A common gastroenterological manifestation of COVID-19 is diarrhea.

Aim. Study of the clinical features of gastroenterological disorders and the possibility of optimizing the treatment of diarrheal syndrome in patients with COVID-19 with a mild form of viral infection.

Materials and methods. The observation group consisted of 230 patients with mild COVID-19: K-group ($n=115$) – with respiratory symptoms, I group ($n=115$) – with gastrointestinal manifestations in combination and without signs of respiratory damage. In order to compare the effectiveness of treatment of diarrheal syndrome, patients of group I are randomized into 2 subgroups: Ia ($n=58$) – prebiotic treatment (Zacofalk®) and Ib ($n=57$) – enterosorbents.

Results. The development of gastrointestinal symptoms with SARS-CoV-2 infection is significantly more often noted in comorbid patients (67%). Gastrointestinal symptoms were dominated by diarrhea (93.9%) and flatulence (76.5%), in 1/3 of patients they were the first manifestos of infection. It was established that in 98.4% of patients of group I (against 42.6% of the K-group) signs of infectious intoxication were detected. In patients with gastrointestinal lesions, an elongation of the febrile period by 9 ± 1.5 days was noted, a later (6 days) verification of the viral etiology of the disease. It was found that in patients of group I, the regression of clinical symptoms, the duration of viral disease, the dynamics of antibody formation, the prognosis for the development of IBS-like disorders in the post-infectious period depended on the treatment. In patients taking (Zacofalk®), these indicators were significantly better.

Conclusion. In mild cases, to reduce the severity of viral intestinal damage, for effective relief of intestinal symptoms, to reduce the risk of IBS-like symptoms, it is advisable to prescribe (Zacofalk®) in an initial dose of 3 tablets per day.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal symptoms, diarrhea, microbiocenosis, Zacofalk, IBS-like disorders

For citation: Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, Nugaeva NR, Ovchinnikov YuV, Oynotkinova OSh, Pavlov AI, Plavnik RG, Sayutina EV, Topchiy TB, Trunova SN. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020

В настоящее время нет универсальных рекомендаций по лечению коронавирусной болезни (COVID-19), принципы терапии в большей мере базируются на представлениях о патогенезе заболевания и носят синдромный характер.

Респираторные симптомы (кашель, одышка, боль в горле) и лихорадка являются типичными для больных COVID-19.

Гастроинтестинальные проявления (анорексия, тошнота, диарея, абдоминальные боли), как правило, не носят фатального характера, встречаются у 1/4 пациентов с COVID-19 [1]. Они могут предшествовать появлению признаков поражения дыхательных путей, занимать лидирующие позиции в клинической картине заболевания, потен-

цировать торпидное течение вирусной инфекции, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом. Наличие желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 связано с задержкой диагностики коронавирусной инфекции и сопряжено с большей потенциальной вероятностью возникновения расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и обострений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в постинфекционном периоде [2].

Возможность поражения органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2 обусловлена высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на эпителиальных клетках слизистой оболочки. Вероятно, по-

Овчинников Юрий Викторович – д-р мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1843-087X

Ойноткина Ольга Шонкоровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», нач. отд. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-9856-8643

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, доц., нач. Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3 ЦБКГ им. А.А. Вишневского». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Плавник Роман Генрихович – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по науке и внедрению ООО «ИЗОКАРБ». ORCID: 0000-0001-5448-8812

Саяутина Елена Витальевна – доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9611-5096

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Трунова Светлана Николаевна – врач-гастроэнтеролог клиники «K+31». ORCID: 0000-0001-9523-9820

Yury V. Ovchinnikov. ORCID: 0000-0003-1843-087X

Olga Sh. Oynotkinova. ORCID: 0000-0002-9856-8643

Aleksandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Roman G. Plavnik. ORCID: 0000-0001-5448-8812

Elena V. Sayutina. ORCID: 0000-0001-9611-5096

Tatiana B. Topchiy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Svetlana N. Trunova. ORCID: 0000-0001-9523-9820

этому эпителиоциты ЖКТ (наравне с альвеоцитами) могут служить начальными «входными воротами» для вируса и поддерживать его устойчивую репликацию. Так, вирусная нуклеиновая кислота по результатам полимеразной цепной реакции обнаруживается в кале более чем у 50% инфицированных COVID-19, и почти в 1/4 случаев РНК-вирус в фекалиях сохраняется более продолжительное время (27,9 дня в кале по сравнению с 16,7 дня в дыхательных путях от начала заболевания). Это допускает возможность фекально-орального пути передачи коронавирусной инфекции и при отрицательных результатах тестах [3].

Рекцепторопосредованное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителий ЖКТ модулирует местные иммунные реакции, индуцирует воспаление, изменяет проницаемость слизистых оболочек, вызывает развитие микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Установлено, что инфицирование COVID-19 оказывает не только наибольшее, но и опережающее влияние на микробиом кишечника по сравнению с воздействием прочих факторов, в том числе наличием пневмонии и применением антибиотиков [4].

Количественные и качественные изменения микробного состава кишечника у пациентов с COVID-19 характеризуются уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). Изменения микробиома кишечника сохраняются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [5].

Опубликованы исследования, доказывающие корреляцию между уменьшением бутиратпродуцирующей флоры не только с вероятностью развития и степенью тяжести гастроинтестинальных проявлений, но и с выраженностью интоксикационного синдрома. Установлено, что снижение численности бутиратпродуцирующих бактерий у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания [6]. Поэтому логичным является изучение терапевтической эффективности комбинированного пребиотического препарата Закофальк® NMX (на основе полимерной мультиматричной структуры с высвобождением масляной кислоты и инулина непосредственно в толстой кишке) в редукции клинической симптоматики у больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 с поражением органов пищеварения.

Учитывая, что до сих пор большая часть исследований коронавирусной инфекции сосредоточена на изучении тяжелых случаев, тогда как в реальной практике у 80% инфицированных заболевание протекает в легкой форме, актуальным является анализ клинического течения и отдаленного прогноза у этой группы больных.

Цель исследования – изучение клинических особенностей гастроэнтерологических расстройств и возможности оптимизации терапии диарейного синдрома у амбулаторных пациентов с COVID-19 с легкой формой вирусной инфекции.

Задачи:

1. Изучить особенности клинического течения и динамику образования антител к COVID-19 при наличии гастроэнтерологических симптомов.
2. Определить наиболее частые гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой формы течения в амбулаторной практике.
3. Сравнить эффективность лечения диарейного синдрома у пациентов с COVID-19 легкой формы ком-

бинированным пребиотиком (Закофальк® NMX) с симптоматическими средствами (кишечными адсорбентами).

4. Оценить частоту развития СРК-подобных симптомов в течение 0,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений г. Москвы в течение 1 года (с марта 2020 по март 2021 г.).

Группу наблюдения составили 230 пациентов, проходивших амбулаторное лечение с подтвержденным COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции), которые соответствовали критериям легкой степени тяжести коронавирусной инфекции (респираторные симптомы без пневмонии) [7] с исключением приема системных антибиотиков ≥ 2 дней в течение последних 3 мес.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 47 лет, больше 1/2 (62,2%) составляли женщины; 98 (42,6%) человек – старше 65 лет.

У 115 пациентов наряду с респираторными симптомами выявлялись гастроэнтерологические расстройства (I группа с гастроинтестинальными симптомами). В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, пациенты с обострениями хронических желудочно-кишечных заболеваний, без наличия убедительных доказательств связи развития желудочно-кишечных проявлений с инфицированием SARS-CoV-2.

Контрольная группа была подобрана из 115 пациентов, идентичных по возрастному и гендерному составу, исключительно только с респираторной симптоматикой в дебюте инфекционного заболевания (K-группа с респираторными симптомами).

Исходя из задач исследования, для проведения сравнительного анализа двух вариантов лечения диарейного синдрома пациенты I группы с гастроинтестинальными симптомами были рандомизированы на 2 подгруппы: в Ia подгруппе ($n=58$) проводилось лечение комбинированным пребиотиком Закофальк® 1500 мг/сут (3 таблетки), в Ib подгруппе ($n=57$) – энтеросорбентами согласно инструкции.

Динамика клинических симптомов заболевания оценивалась прямыми собеседованиями с пациентами с использованием стандартизированных анкет и телефонных интервью.

При сравнительном анализе эффективности Закофалька и кишечных адсорбентов на редукцию гастроэнтерологических проявлений коронавирусной инфекции у исследуемых пациентов оценивались динамика нормализации частоты стула и характеристика фекалий по Бристольской шкале (БШ). Степень выраженности синдромов абдоминальной боли, метеоризма и диспепсии учитывалась раздельно (в баллах) до начала терапии и через 1, 2, 3 нед лечения: 0 баллов – симптомов нет; 1 балл – симптом слабо выраженный, с редкими эпизодами клинических проявлений, не нарушающими физической и умственной активности больного и не требующими приема лекарственных средств; 2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства в порядке самопомощи; 3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов (n=230)**Table 1. Baseline characteristics of patients (n=230)**

Показатель	К-группа с респираторными симптомами (n=115)	І группа с гастроинтестинальными симптомами (n=115)	Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)
Средний возраст (полных лет)	45,5 (18–65)	48,5 (18–72)	
Соотношение мужчины/женщины	47/68	40/75	
Неотягощенный преморбидный фон	72 (62,6%)	38 (33,0%)	
Средняя длительность симптомов заболевания до установления диагноза COVID-19, дни	3,5 (от 2 до 5)	9,5 (от 5 до 18)	
<i>Клинические проявления, абс. (%)</i>			
Респираторные симптомы легкой степени тяжести в дебюте заболевания:	115 (100)	76 (66,0)	
дизосмия	87 (75,7)	71 (93,4)	$\chi^2=4,388$ ($p<0,05$)
гипогевзия	35 (30,4)	74 (97,4)	
першение, сухость в горле	95 (82,6)	49 (42,6)	
сухой/влажный кашель	42 (36,5)	12 (10,4)	
боли в грудной клетке	15 (13,0)	7 (6,0)	
Признаки инфекционной интоксикации в дебюте заболевания:	49 (42,6)	113 (98,4)	
миалгии/оссалгии	9 (7,8)	93 (80,9)	$\chi^2=15,241$ ($p<0,001$)
слабость	31 (26,9)	72 (62,6)	
снижение аппетита	2 (13,3)	58 (50,4)	
ухудшение сна	7 (6,1)	29 (25,2)	
Лихорадка >37,5	93 (80,1)	115 (100)	
<i>Результаты исследования на SARS-CoV-2</i>			
PHK(+)	115 (100)	115 (100)	
IgM/IgA(+)	75 (65,2)	24 (20,9)	
IgG(+)	9 (7,8)	0	

Для оценки формирования и динамики иммунного ответа на коронавирусную инфекцию проводилось исследование антител иммуноглобулина (Ig) M, IgG на 14 и 30-е сутки от начала заболевания.

После получения отрицательного результата на COVID-19 (в 2 последовательных образцах дыхательных путей, собранных ≥ 24 ч друг от друга) всем пациентам группы наблюдения (n=230) в течение 0,5 года через 1, 3 и 6 мес проводились контрольные осмотры с оценкой гастроэнтерологического статуса (первые проявления или рецидив желудочно-кишечной симптоматики).

Сопутствующая патология диагностировалась согласно стандартам обследования и на основании данных медицинской документации.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием ресурса <https://medstatistic.ru>, критерия χ^2 Пирсона. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (m) – $M \pm m$. Различия считались статически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенного исследования показывают, что развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще (67,0%) выявля-

лось у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Поражение органов пищеварения больше чем в 1/2 (66%) случаев ассоциировалось в дебюте заболевания с респираторными симптомами, из них достоверно чаще с гипогевзией (97,4%) и дизосмией (93,4%).

У 76 (66,1%) пациентов І группы, у которых отмечались одновременно гастроинтестинальные и респираторные симптомы, интервал между началом заболевания и проведением теста на SARS-CoV-2 равнялся 9,5 дня, что в среднем на 6 дней больше по сравнению с пациентами К-группы.

У 1/3 (33,9%) пациентов І группы респираторные симптомы отсутствовали как в дебюте заболевания, так и на протяжении всего периода наблюдения. Основанием для тестирования на COVID-19 являлись признаки инфекционной интоксикации, сопровождавшие гастроинтестинальные проявления. У этой категории пациентов отмечен наиболее длительный период между появлением первых симптомов заболевания и вирусным освидетельствованием: в среднем 12 дней (максимально 18 дней).

У пациентов І группы с гастроинтестинальными симптомами по сравнению с К-группой с респираторными симптомами чаще отмечались признаки инфекционной интоксикации (98,4%), при этом преобладали жалобы на миалгии/оссалгии (86,7%), общую слабость (63,7%), снижение аппетита (51,3%). Средняя длительность повы-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов I группы с гастроинтестинальными симптомами (n=115)**Table 2.** Clinical characteristics of group I patients with gastrointestinal symptoms (n=115)

Показатель	Ia, n=58 (Закофальк®), абс. (%)	Iб, n=57 (кишечные адсорбенты), абс. (%)	Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)
<i>Гастроинтестинальные симптомы</i>			
Снижение аппетита	35 (60,3)	36 (63,2)	$\chi^2=0,023$ ($p>0,05$)
Тошнота	33 (56,9)	36 (63,2)	$\chi^2=0,117$ ($p>0,05$)
Диарея:	55 (94,8)	53 (92,9)	
типы по БШ:			$\chi^2=0,005$ ($p>0,05$)
6-й	12 (21,8)	13 (24,5)	
7-й	43 (78,2)	40 (75,5)	
Среднесуточная частота испражнений	5,8±1,2	4,8±1,2	
Метеоризм	47 (81,0)	41 (71,9)	$\chi^2=0,177$ ($p>0,05$)
Боль в животе	15 (25,9)	19 (33,3)	$\chi^2=0,419$ ($p>0,05$)
Отягощенный преморбидный фон	33 (56,9)	34 (59,7)	$\chi^2=0,024$ ($p>0,05$)
<i>Коморбидная патология</i>			
Артериальная гипертензия	4 (6,9)	3 (5,3)	
Ожирение	5 (5,2)	4 (7,0)	
Сахарный диабет 2-го типа	3 (5,2)	4 (7,0)	
Гастроэнтерологические заболевания (в том числе сочетанные):	21 (36,2)	23 (40,3)	
хронический гастрит и/или функциональная диспепсия	7 (33,3)	8 (34,8)	
хронический панкреатит	6 (28,6)	7 (30,4)	
СРК	1 (4,8)	2 (8,7)	
неалкогольная жировая болезнь печени	11 (52,4)	10 (43,5)	
НАЖБП	5 (23,8)	4 (17,4)	
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5 (23,8)	8 (34,8)	

шения температуры была достоверно больше у пациентов с одновременным наличием респираторных и гастроинтестинальных проявлений – 13,5±1,5 дня по сравнению с 4,5±1,5 дня.

По результатам исследования на SARS-CoV-2 у всех пациентов в начале наблюдения подтверждена острая фаза коронавирусной инфекции (РНК+), начало развития иммунного ответа (РНК+, IgM/IgA+) отмечено у 65,2% пациентов из К-группы с респираторными симптомами и только у 20,9% – из I группы с гастроинтестинальными симптомами. У 79,1% больных с наличием симптомов поражения органов пищеварения на момент включения в исследование отмечалась острая фаза инфекции в серонегативный период (табл. 1).

В начале исследования 72 (31,3%) пациента сообщили о явном прямом контакте с больными с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19. В течение последующих 2 нед 22 (19,1%) человека из К-группы с респираторными симптомами и в 3 раза больше (75, 65,2%) – из I группы с гастроинтестинальными симптомами известили о новых случаях подтвержденного заражения коронавирусной инфекцией людей из своего близкого окружения.

В I группе пациентов с гастроэнтерологическими симптомами на момент включения в группу исследования наи-

более часто – у 108 (93,9%) человек отмечалась диарея длительностью от 5 до 18 дней со средней частотой испражнений 5,3±1,2 в сутки, у 83 (72,2%) – характеристика фекалий по типу 7 БШ, без примесей крови и слизи. На втором месте по частоте выявления – синдром метеоризма. Он наблюдался у 88 (76,5%) больных, наиболее редко отмечался болевой синдром – у 34 (29,6%).

У 67 (58,3%) человек I группы выявлен отягощенный преморбидный фон, из них больше чем у 1/2 (65,7%) в анамнезе имелись указания на хронические заболевания ЖКТ: чаще – СРК (47,7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (29,5%), *overlap*-синдром СРК с функциональной диспепсией/хроническим гастритом (29,5%); табл. 2.

При изучении динамики регресса гастроинтестинальных симптомов (табл. 3) установлено, что в Ia подгруппе (пациенты, принимавшие Закофальк®) на 7-й день лечения 52 (89,7%) человека отметили нормальное опорожнение кишечника (тип 4–5 по БШ). У достоверно меньшего числа больных (10,34%) сохранялась характеристика фекалий по БШ 6-го типа, но при частоте испражнений до 3 раз в сутки. При дальнейшем наблюдении стабильно частота стула и характеристика фекалий оставались нормальными у 57 (98,3%) человек. Все пациенты продолжали прием Закофалька 500 мг/сут в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3. Динамика гастроинтестинальных симптомов у пациентов I группы**Table 3. Dynamics of gastrointestinal symptoms in group I patients**

День наблюдения	Ia, n=58 (Закофальк®)			Iб, n=57 (кишечные адсорбенты)		
	7-й	14-й	21-й	7-й	14-й	21-й
<i>Характеристика фекалий по БШ (n)</i>						
тип 1–3	0	1	1	7	11	11
тип 4–5	52	57	57	47	38	46
тип 6–7	6	0	0	3	8	0
Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)				$\chi^2=1,244$ ($p>0,05$)	$\chi^2=15,241$ ($p<0,001$)	$\chi^2=9,500$ ($p<0,01$)
<i>Выраженность симптома в баллах</i>						
Метеоризм	1,5	0	0	2,2	2,5	1,7
Абдоминальная боль	0	0	0	1,5	0	0

Таблица 4. Характеристика течения инфекции и динамика гуморального ответа на SARS-CoV-2**Table 4. Characteristics of the course of infection and dynamics of the humoral response to SARS-CoV-2**

Показатель	I группа с гастроинтестинальными симптомами		К-группа с респираторными симптомами (n=115)
	Ia (Закофальк®), n=58	Iб (кишечные адсорбенты), n=57	
Средний интервал между положительным и отрицательным тестом на COVID-19	35	43	33
<i>Число пациентов с наличием антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, суммарные)</i>			
10-й день	35 (60,3%)	15 (26,3%)	72 (62,6%)
	$\chi^2=1,244$ ($p>0,05$)*	$\chi^2=9,500$ ($p<0,01$)*	
	$\chi^2=5,424$ ($p<0,05$)**		
30-й день	58 (100%)	31 (54,4%)	112 (97,4%)
	$\chi^2=0,013$ ($p>0,05$)*	$\chi^2=5,095$ ($p<0,05$)*	
	$\chi^2=4,440$ ($p<0,05$)**		
Число выздоровевших на 30-й день наблюдения: PHK(-), IgM(+), IgG(+)	53 (91,4%)	27 (47,4%)	110 (95,6%)
	$\chi^2=0,039$ ($p>0,05$)*	$\chi^2=6,950$ ($p<0,01$)*	
	$\chi^2=4,812$ ($p<0,05$)**		

*Здесь далее в табл. 5: по отношению к К-группе с респираторными симптомами.

**По отношению к Iб подгруппе.

В Iб подгруппе пациентов, которым проводилось лечение кишечными адсорбентами, на 7-й день терапии нормальное опорожнение кишечника достигнуто у 47 (82,5%) больных, на 11-й день число пациентов с формой кала 4–5-го типа по БШ уменьшилось на 9 человек. На протяжении всего периода наблюдения пациентам Iб подгруппы проводились корректировки доз принимаемых препаратов (уменьшение суточной дозы вплоть до полной отмены при запорах). Обращает на себя внимание факт, что в этой подгруппе стабильно нормальная характеристика фекалий (4–5-й тип по БШ) у большинства пациентов (80,7%) отмечена лишь на 21-й день наблюдения.

На фоне приема Закофалька у пациентов Ia подгруппы отмечен достоверно более выраженный и стабильный регресс синдромов метеоризма и абдоминальной боли.

Средний интервал между положительным и отрицательным тестами на COVID-19 в общей когорте обследуемых составил 37 дней. Установлено, что у пациентов с гастроинтестинальными симптомами длительность вирусного заболевания зависела от проводимого лечения. У пациентов Ia подгруппы она была достоверно меньше – 35 дней против 43 дней.

При сравнительном изучении динамики гуморального ответа на SARS-CoV-2 не установлено достоверной разницы между пациентами К-группы с респираторными симптомами и пациентами Ia подгруппы с гастроинтестинальными симптомами (табл. 4): выраженный иммунный ответ на 10-й день заболевания выявлен у 61,4% пациентов (К-группа – 62,6%, Ia подгруппа – 60,3%). На 30-й день наблюдения выздоровление по данным исследования РНК и антител зафиксировано у 95,6% пациентов из К-группы с респираторными симптомами, у 91,4% – из Ia подгруппы с гастроинтестинальными симптомами, проводившими лечение Закофальком, у 47,4% – из Iб подгруппы. Число пациентов с наличием антител на 10 и 30-й день среди принимавших Закофальк® достоверно больше, чем среди принимавших кишечные адсорбенты, и недостоверно отличается от К-группы (т.е. одинаково с К-группой).

Число пациентов с наличием антител на 10 и 30-й день среди принимавших кишечные адсорбенты достоверно меньше в сравнении с К-группой. Число выздоровевших на 30-й день среди принимавших кишечные адсорбенты достоверно меньше в сравнении с К-группой.

Таблица 5. Формирование СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19**Table 5. Formation of IBS-like (IBS – Irritable Bowel Syndrome) symptoms after recovery from COVID-19 infection**

Общее число пациентов с СРК-подобной симптоматикой	I группа с гастроинтестинальными симптомами		К-группа с респираторными симптомами (n=115)
	Ia (Закофальк®), n=58	Iб (кишечные адсорбенты), n=57	
	7	19	9
Через 1 мес	$\chi^2=0,678$ ($p>0,05$)* $\chi^2=4,718$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=12,319$ ($p<0,001$)*	
	11	24	15
Через 3 мес	$\chi^2=0,770$ ($p>0,05$)* $\chi^2=3,902$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=10,841$ ($p<0,001$)*	
	11	29	17
Через 6 мес	$\chi^2=0,355$ ($p>0,05$)* $\chi^2=6,320$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=13,587$ ($p<0,001$)*	

При сравнительном изучении формирования СРК-подобных симптомов в течение 0,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции (табл. 5) установлено, что в Ia подгруппе пациентов, принимавших в острый период заболевания Закофальк®, частота формирования СРК-подобных симптомов достоверно меньше (12,1%). В течение первого месяца у 25% пациентов, не имевших ранее гастроинтестинальных симптомов, отмечалась СРК-подобная симптоматика. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 в Ia подгруппе принимавших Закофальк® через 1, 3 и 6 мес достоверно меньше, чем в Iб подгруппе принимавших кишечные адсорбенты, и не отличается от К-группы с респираторными симптомами.

У пациентов Iб подгруппы с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 мес СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50%, что достоверно выше, чем в К-группе с респираторными симптомами и Ia подгруппе принимавших Закофальк® в период заболевания.

Обсуждение

Наличие рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2 наряду с дыхательной системой в органах пищеварения позволяет предположить существование альтернативного пути попадания вируса в организм и может объяснять гастроинтестинальные расстройства у больных COVID-19.

Проведено исследование клинически важной группы пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести с гастроэнтерологическими проявлениями в дебюте коронавирусной инфекции, проанализированы клинические характеристики, результаты иммунологического тестирования, а также исходы пациентов с COVID-19 с пищеварительными симптомами легкой тяжести заболевания в зависимости от выбранной тактики лечения диарейного синдрома.

Из 115 обследованных пациентов с желудочно-кишечной манифестацией инфекции у 77 (67%) человек выявлен отягощенный преморбидный фон, у 38,3% в анамнезе были указания на гастроэнтерологические заболевания (чаще – СРК). Вероятно, пациенты с ранее существующими хроническими заболеваниями ЖКТ более восприимчивы к повреждению кишечника от COVID-19, возможно, вследствие увеличения экспрессии АПФ-2-рецепторов на эпителиоцитах.

У 1/3 (39, 34%) пациентов пищеварительные симптомы, особенно диарея, доминировали в клинических проявлениях COVID-19, у 76 (66%) присутствовали одновременно гастроэнтерологические и респираторные симптомы. Ис-

ходя из того, что тестирование на COVID-19 в значительной степени ориентировано на больных с респираторными симптомами, не исключается ускользание значительной когорты пациентов с преимущественной гастроэнтерологической манифестацией с или без клинических симптомов поражения дыхательных путей от врачебного контроля. Возможно, эта группа является существенным потенциальным источником поддержания пандемии.

Установлено, что по сравнению с пациентами только с дыхательной симптоматикой (К-группа) верификация вирусной этиологии заболевания у больных I группы была проведена в среднем на 6 дней позже, а случаи подтвержденного заражения коронавирусной инфекцией людей из их близкого окружения выявлены в 3 раза чаще. Запоздалая этиологическая расшифровка поражения органов пищеварения на ранних стадиях COVID-19, по-видимому, может привести к невольному распространению инфекции среди амбулаторных больных с легкой тяжестью болезни, которые остаются недиагностированными и не знают о своем потенциале заразить других. Хотя в рамках проведенного исследования не тестировали на РНК в стуле, результаты косвенно подтверждают возможность фекально-орального пути передачи инфекции.

Несмотря на то что в исследование были включены пациенты с легкой степенью тяжести инфекционного заболевания, установлено, что у больных с гастроинтестинальными симптомами инфекция протекала тяжелее: у 100% отмечалась температура выше 37,5°C, у большего числа пациентов (98,4% против 42,6%) выявлялись признаки инфекционной интоксикации (осалгии/миалгии, общая слабость) в дебюте заболевания.

Более длительный период острой фазы инфекционного процесса, выраженные клинические проявления инфекционной интоксикации у пациентов с гастроэнтерологической манифестацией COVID-19, по-видимому, являются отражением более высокой вирусной нагрузки у этой группы больных. Связывание вируса с рецептором АПФ-2, проникновение и размножение его в энтероцитах переключают метаболические процессы и энергообеспечение на себя. Это приводит к снижению энергообеспечения эпителия. При вирусной инфекции в условиях энергодифицита нарушаются процессы роста, дифференцировки и функциональной активности колоноцитов, митохондрии модулируют иммунные реакции, приводящие к усилению воспаления. Этот несбалансированный иммунный ответ может привести к дисбиозу, влияя на деятельность иммунных, эпителиальных и энтерохромаффинных клеток кишечника [4].

Следствием микробиологических нарушений при инфицировании SARS-CoV-2 являются не только повреждение барьерной функции кишечника, повышение кишечной проницаемости, нарушение всасывания воды из просвета кишки, усиление провоспалительного потенциала внутрикишечного содержимого и «токсикомовой» нагрузки на организм. Нарушение состава и функции микробиома и виroma кишечника приводит к нарушению взаимодействия оси «кишечник–легкие». Косвенным доказательством этого положения является выявленная в результате сравнительного исследования большая длительность инфекционного заболевания у пациентов Iб подгруппы с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, которым не проводилось лечение комбинированным пребиотиком Закофальк®. Число выздоровевших на 30-й день наблюдения в К-группе на 48,2% выше по сравнению с Iб подгруппой, но практически не отличается от Ia подгруппы, в которой пациентам проводилась коррекция дисбиоза препаратом Закофальк®.

По результатам исследования установлено, что из гастроинтестинальных симптомов чаще отмечалась диарея (93,9%) 7-го типа по БШ (72,2%). Эти данные подчеркивают, что в период пандемии у пациентов с острым развитием послаблений стула после возможного контакта с COVID-19 следует подозревать коронавирусную причину диареи даже при отсутствии респираторных симптомов и лихорадки. Пациенты должны быть мотивированы на соблюдение противоэпидемических мероприятий еще до проведения тестирования на инфекцию и при появлении диареи безотлагательно обращаться за медицинской помощью. Оптимально тестирование на COVID-19 должно быть выполнено с использованием как дыхательных, так и стул-образцов, если таковые имеются.

В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, могут свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, лихорадки, общей слабости, положительный анализ на РНК (IgM) SARS-CoV-2. При этом следует иметь в виду, что на фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение хронического заболевания ЖКТ [8].

Результаты проведенного сравнительного изучения результативности лечения диарейного синдрома, вызванного коронавирусной инфекцией, доказывают, что эффективность комбинированного пребиотика Закофальк® в нормализации опорожнения кишечника, купировании синдромов метеоризма и абдоминальной боли, динамике формирования иммунного ответа, профилактике формирования СРК-подобных

расстройств в отдаленном постинфекционном периоде достоверно выше.

Исходя из парадигмы доминирующего повреждения микробно-слизистого барьера кишечной стенки при гастроэнтерологических проявлениях COVID-19 [9], основной задачей терапии диарейного синдрома является восстановление количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующие бактерии. В настоящее время только для бутирата доказана способность предотвращать гибель кишечного эпителия, вызванную SARS-CoV-2, за счет подавления генов активации вируса. Бутират активирует толл-подобные рецепторы сигнальных путей противовирусного иммунитета, нарушенного у пациентов с COVID-19, и, по-видимому, повышает выработку интерферонов 1 и 3-го типа в кишечнике [10].

В качестве препарата бутирата нами 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 бутирата.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией возможна гастроэнтерологическая манифестация COVID-19 без дыхательной симптоматики. Хронические заболевания ЖКТ могут быть фактором риска развития гастроинтестинальных проявлений COVID-19.

Повреждение ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2 оказывает влияние на тяжесть инфекционного синдрома и задерживает формирование полноценного иммунного ответа даже при легком течении инфекции. Диарея является наиболее распространенным гастроэнтерологическим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19. В легких случаях (амбулаторные больные) для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, повышения противовирусного кишечного иммунитета и для купирования кишечных симптомов коронавируса целесообразно назначение Закофалька в начальной дозе 3 таблетки в сутки.

Применение Закофалька в клинической практике лечения гастроэнтерологических проявлений COVID-19 является перспективным методом снижения риска формирования СРК-подобного синдрома, индуцированного инфицированием коронавирусом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
БШ – Бристольская шкала
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СРК – синдром раздраженного кишечника
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-13 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al. New Coronavirus Infection (COVID-19)

and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7

2. Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19:

- a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. DOI:10.1002/jmv.26314.doi:10.1002/jmv.26314
3. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1518-9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.054
4. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion.* 2020;54:1-7. DOI:10.1016/j.mito.2020.06.008
5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
6. Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering.* 2020. DOI:10.1016/j.eng.2020.05.013
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (03.03.20) [Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (03.03.20) (in Russian)].
8. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
9. Бахареv С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
10. Li J, Richards EM, Handberg EM, et al. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension.* 2021;77(2):e13-e16. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения.

Клиническое наблюдение

Е.В. Резник^{✉1,2}, Д.В. Юдин¹, Ю.Ю. Гудилова³, И.Е. Байкова¹, С.Е. Карманова¹, И.Г. Никитин^{1,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³Международный медицинский центр ОН КЛИНИК, Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Как показывает практика, существует немало биологически активных добавок и средств народной медицины, которые вызывают лекарственное поражение печени. Представлен случай лекарственного поражения печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения Иммуностимулирующий сбор трав, в состав которого входили зверобой, девясил, копеечник, эхинацея, солодка, шиповник. Пациентка 39 лет обратилась в поликлинику с жалобами на пожелтение кожных покровов, склер, тяжесть в эпигастрии после приема пищи, осветление окраски кала, темный цвет мочи, кислый привкус во рту, вздутие живота, кожный зуд, снижение аппетита, выраженную общую слабость, сонливость через 10 дней после начала приема иммуностимулятора растительного происхождения. Диагноз «лекарственное поражение печени» поставлен с учетом анамнеза и лабораторных показателей, так как у пациентки отсутствовали маркеры вирусных гепатитов, отмечалось повышение в биохимическом анализе крови аланинаминотрансферазы до 2800 ед/л (норма до 32 Ед/л), аспартатаминотрансферазы до 1776 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубина общего до 577 Ед/л (норма до 21 Ед/л), билирубина прямого до 116 Ед/л (норма до 4,3 Ед/л), щелочной фосфатазы до 112 Ед/л (норма до 98 Ед/л). На фоне отмены иммуностимулятора, проведения инфузионной дезинтоксикационной терапии, назначения гепатопротектора, приема сорбентов, диетотерапии с использованием специализированного питания клинико-лабораторные проявления лекарственного острого гепатита полностью исчезли. Это подтверждает ведущую роль фитосбора с иммуностимулирующим действием, который принимала пациентка, в токсическом действии на печень.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, лекарственный гепатит, острый гепатит

Для цитирования: Резник Е.В., Юдин Д.В., Гудилова Ю.Ю., Байкова И.Е., Карманова С.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 932–935. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200975

CASE REPORT

A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. Case report

Elena V. Reznik^{✉1,2}, Denis V. Yudin¹, Yulia Yu. Gudilova³, Irina E. Baikova¹, Sofya E. Karmanova¹, Igor G. Nikitin^{1,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³International Medical Center ON CLINIC, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

Abstract

As practice shows, there are many alternative drugs that cause drug damage to the liver. A case of medicinal damage to the liver with an immunomodulatory herbal preparation Immunostimulating collection, which included St. John's wort, Elecampane, Kopeichnik, Echinacea, Licorice, Rosehip, is presented. A 39-year-old patient came to the clinic with complaints of yellowing of the skin, whites of the eyes, heaviness

Информация об авторах / Information about the authors

✉Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». Тел.: +7(916)380-39-23; e-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Юдин Денис Васильевич – студент лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3963-1999

Гудилова Юлия Юрьевна – врач-гастроэнтеролог Международного медицинского центра ОН КЛИНИК. ORCID: 0000-0002-6197-6520

Байкова Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-гастроэнтеролог

Карманова Софья Евгеньевна – студентка педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6988-7373

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГАУ НМИЦ АРЦ. ORCID: 0000-0003-1699-0881

✉Elena V. Reznik. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

Denis V. Yudin. ORCID: 0000-0002-3963-1999

Yulia Yu. Gudilova. ORCID: 0000-0002-6197-6520

Irina E. Baikova

Sofya E. Karmanova. ORCID: 0000-0001-6988-7373

Igor G. Nikitin. ORCID: 0000-0003-1699-0881

in the epigastrium after eating, lightening of feces, dark urine, sour taste in the mouth, bloating, pruritus, decreased appetite, pronounced general weakness, drowsiness 10 days after you start taking herbal immunostimulant. The diagnosis of drug damage to the liver was made taking into account the history and laboratory parameters, since the patient had negative markers of viral hepatitis and increasing of biochemical blood tests: alanine transferase up to 2800 U/l (norm up to 32 U/L), aspartate transferase up to 1776 U/l (norm up to 31 U/L), total bilirubin up to 577 U/l (norm up to 21 U/L), direct bilirubin up to 116 U/l (norm up to 4.3 U/L), alkaline phosphatase up to 112 U/l (norm up to 98 U/L). After the withdrawal of the immunomodulator and the appointment of therapy, including diet, enzyme replacement therapy, drugs clinical and laboratory manifestations of liver drug damage completely disappeared. This confirms the leading role of the immunoactive drug, which the patient took in the toxic effect on the liver.

Keywords: drug-induced liver injury, drug hepatitis, acute hepatitis

For citation: Reznik EV, Yudin DV, Gudilova YuYu, Baykova IE, Karmanova SE, Nikitin IG. A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 932–935. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200975

Определение

Лекарственное поражение печени относится к повреждению печени, вызванному всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище, развившемуся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [1, 2].

В Российской Федерации на острые лекарственные поражения печени приходится 2,7% от числа госпитализированных больных с различными поражениями печени [3]. Наиболее часто причиной лекарственных поражений печени является прием парацетамола (табл. 1) [4].

Классификация лекарственных поражений печени, критерии диагностики

Лекарственное поражение печени подразделяют на дозозависимые и предсказуемые (собственно гепатотоксические), дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкратические). Советом по международным организациям медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) определены термины для описания нежелательных реакций на лекарственное средство (ЛС): предпочтительным служит термин «лекарственное поражение печени». Существует классификация на типы поражения печени: гепатоцеллюлярный тип, холестатический тип, смешанный тип. Зачастую лекарственные поражения печени сопровождаются желтухой. Для пациентов с желтухой рекомендуется определение показателя R – отношение активности аланинаминотрансферазы – АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы – ВПН) к щелочной фосфатазе – ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным: $R = \frac{\text{АЛТ (кратность ВПН)}}{\text{ЩФ (кратность ВПН)}}$; табл. 2.

Нежелательные лекарственные реакции вне зависимости от характера поражения принято разделять на четыре типа – А, В, С и D [7].

Тип А – частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (например, высокие дозы парацетамола) или в результате межлекарственных взаимодействий; могут наблюдаться у любого человека.

Тип В – нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкратия и другие реакции).

Тип С – реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D – отсроченные эффекты ЛС.

CIOMS рекомендует применять термин «острое поражение печени» при длительности заболевания менее 3 мес, «хроническое» – при длительности заболевания более 3–6 мес. Это объясняется тем, что фиброз печени формиру-

Таблица 1. Препараты, наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени с летальным исходом (адаптировано [5])

Table 1. Drugs that most commonly cause fatal liver injury (adapted [5])

Группы препаратов, препараты	N (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	
тровафлоксацин	57 (3,2)
триметроприм	52 (2,9)
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
Нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

Таблица 2. Типы лекарственного поражения печени (адаптировано [6])

Table 2. Types of drug damage to the liver (adapted [6])

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2×ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2×ВПН	≤2
Смешанный	>2×ВПН	>2×ВПН	2–5

ется через 3 мес от начала гепатоцеллюлярного типа лекарственного поражения печени [8], через 6 мес после начала холестатического типа лекарственного поражения печени. Термин «хроническое лекарственное поражение печени» необязательно означает прогрессирующее поражение органа. Также существует классификация по степени тяжести (табл. 3).

Таблица 3. Классификация лекарственного поражения печени по степени тяжести (адаптировано [9])**Table 3. Classification of drug damage to the liver by severity (adapted [9])**

Категория	Степени тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина <2 ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВПН и одно из нижеследующего: МНО $\geq 1,5$; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие лекарственного поражения печени
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; *клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правой подреберной области, зуд, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Патогенез лекарственного поражения печени

Патогенез лекарственного поражения печени остается неясным, но более вероятно, что нозология развивается из-за комплекса взаимодействующих факторов: доза, продолжительность приема, метаболизм ЛС, и особенностей организма (возраст, пол, генетические особенности, расовая принадлежность) [6]. Идиосинкратическое повреждение печени можно глобально разделить на поражение с иммунологическим механизмом и на повреждение с метаболическим механизмом. Реакции гиперчувствительности часто сопровождаются сыпью, лихорадкой, гранулемами и эозинофилией. На эти случаи приходится от 23 до 37% всех идиосинкратических лекарственных поражений печени. Учитывая в анамнезе появление эозинофилии до 35%, а также выраженного кожного зуда, можно предположить развитие гепатотоксичности по гиперчувствительному типу [10, 11].

Клинический случай

Пациентка 38 лет обратилась в поликлинику с жалобами на желтушность кожных покровов, склер, тяжесть в области эпигастрия после приема пищи, осветление окраски кала, потемнение цвета мочи, кислый привкус во рту, вздутие живота, кожный зуд, снижение аппетита, выраженную общую слабость, сонливость. Ранее диагностированную патологию печени и желчевыводящих путей отрицала. За полгода до настоящего обращения после приема в течение месяца иммуностимулирующего сбора трав, в состав которого входили зверобой, девясил, копеечник, эхинацея, солодка, шиповник, отмечалось появление резких болей в подложечной области. При самостоятельном обследовании исключены вирусные гепатиты, в клиническом анализе крови выявлена эозинофилия до 35% (норма 1–5%), в связи с чем исключены паразитарные инвазии. После отмены сбора самочувствие и лабораторные показатели в течение недели стабилизировались. Однако пациентка решила возобновить прием того же препарата через полгода после его отмены, что привело к появлению выраженного кожного зуда, потемнению мочи, другой вышеуказанной симптоматике и резкому ухудшению самочувствия в течение 10 дней.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение АЛТ до 2800 Ед/л (норма до 32 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 1776 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубина общего до 577 Ед/л (норма до 21 Ед/л), билирубина прямого до 116 Ед/л (норма до 4,3 Ед/л), ЩФ до 112 Ед/л (норма до 98 Ед/л).

Маркеры вирусных гепатитов HBsAg, anti-HCV-total, anti-HAV-иммуноглобулин М, anti-HAV-total не выявлены.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений печени, деформация желчного пузыря.

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных диагностировано лекарственное поражение печени средней тяжести, гепатоцеллюлярный тип (R=61).

В связи с категорическим отказом пациентки от госпитализации амбулаторно рекомендован отказ от приема лекарственного сбора, назначены диета №5 по Певзнеру, инфузионная дезинтоксикационная терапия раствором глюкозы 5% 400 мл и раствором NaCl 0,9% 400 мл дважды в сутки, гепатопротективная инфузионная терапия адеметионином 800 мг/сут, назначение ферментзамещающих препаратов (панкреатин по 10 000 ЕД 2 раза в день), назначение пробиотика (Нормобакт 6 г, 20 дней).

При контрольном исследовании через 3 дня от начала терапии отмечалась положительная динамика: АЛТ – 1695 Ед/л (норма до 32 Ед/л), АСТ – 881 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубин общий – 255 Ед/л (норма до 21 Ед/л).

При контрольном исследовании биохимического анализа крови через 10 дней от начала терапии отмечалась положительная динамика: АЛТ – 41 Ед/л (норма до 32 Ед/л), билирубин общий – 30 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), билирубин прямой – 5,0 мкмоль/л (норма до 4,3 мкмоль/л).

Через 1 мес пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия, при общем осмотре кожные покровы обычного цвета, склеры субиктеричны.

Пациентке рекомендованы диета №5, адеметионин по 400 мг 1 раз в день, контроль биохимического анализа крови. Через месяц отмечены нормализация всех биохимических показателей, полное купирование всей симптоматики.

При регулярном наблюдении в течение последующих 2 лет в биохимическом анализе крови повышения печеночных показателей не отмечалось.

Обсуждение

В данном клиническом случае описывается поражение печени, ассоциированное с приемом лекарственных трав. К сожалению, возможность негативного влияния на печень фитосборов обычно недооценивается как врачами, так и пациентами. Очень часто пациенты самостоятельно, без рекомендаций врача начинают применять лекарственные растения. Травяные средства и биологически активные вещества широко используются в качестве альтернативных

ЛС по всему миру, несмотря на отсутствие доказательств их эффективности. Это во многом обусловлено слабым законодательным регулированием рынка данных препаратов.

У представленной пациентки исключены желчнокаменная болезнь, вирусные гепатиты. Лекарственный генез гепатита наиболее вероятен, поскольку непосредственно после приема указанного травяного сбора за полгода и при данном обращении за медицинской помощью отмечалось развитие клиническо-лабораторной картины заболевания. Учитывая в анамнезе появление эозинофилии до 35%, а также появление выраженного кожного зуда, можно предположить развитие гепатотоксичности по гиперчувствительному типу.

Пациентке рекомендовано отказаться от употребления Иммуностимулирующего сбора трав, назначены инфузионная терапия и адеметионин, который обладает антиоксидантическим и гепатопротекторным свойствами.

Быстрая положительная динамика на фоне отмены фитосбора и проведения патогенетической терапии подтверждает лекарственный генез поражения печени.

Клинические проявления и тяжесть лекарственного поражения печени, вызванного приемом лекарственных трав,

достаточно разнообразны – от легкого гепатита до острой печеночной недостаточности. В данном клиническом случае имели место острое поражение печени с высокой активностью воспалительного процесса и его быстрое разрешение на фоне проводимой терапии.

Таким образом, необходимо с осторожностью применять препараты растительного происхождения в связи с возможностью развития побочных эффектов, в том числе лекарственного поражения печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (номер госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

The study was done in the framework of the state task of the Pirogov Russian National Research Medical University (state registration number of the research work AAAA-A18-118040390145-2).

Список сокращений

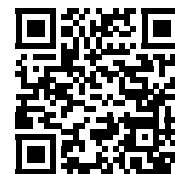
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВПН – верхний предел нормы

ЛС – лекарственное средство
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11:221-41. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (ч. 1). *Трансплантология.* 2011;1:13-21 [Galimova SF. Medicinal liver damage (part 1). *Transplantation.* 2011;1:13-21 (in Russian)].
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Гастроэнтерология. Consilium Medicum.* 2008;1:3-10 [Polunina TE, Maev IV. Medicinal hepatitis. *Gastroenterology. Consilium Medicum.* 2008;1:3-10 (in Russian)].
- Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):142-52. DOI:10.1055/s-2008-1073114
- Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6774-85. DOI:10.3748/wjg.14.6774
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85-115 [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85-115 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Rawlins M, Thompson U. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Textbook of adverse drug reactions. Ed. D Davies. N.Y.: Oxford University Press, 1991; p. 18-45; Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999.
- Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1977;72(6):1348-53.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade R, et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-15. DOI:10.1038/clpt.2011.58
- Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(7):876-87. DOI:10.5858/arpa.2014-0214-RA
- Andrade RJ. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:40. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Хроническая интестинальная псевдообструкция: трудности диагностики и лечения. Клиническое наблюдение

И.Е. Хатьков, В.В. Цвиркун, А.И. Парфенов✉, О.В. Ахмадуллина, Л.М. Крумс, В.В. Субботин, С.В. Быкова, Т.Н. Кузьмина, Е.В. Новикова, К.В. Шишин, С.Г. Хомерики, Д.А. Дегтерев, З.П. Лашенкова

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

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение больной 23 лет с крайне тяжелой врожденной формой хронической интестинальной псевдообструкции с нейромиопатией, мальротацией толстой кишки, мальабсорбцией, синдромом избыточного бактериального роста, холелитиазом, гастростазом, исключавшим выполнение трансплантации кишечника. Длительное лечение в отделении интенсивной терапии с комбинированным, преимущественно парентеральным питанием в течение 6 мес, применением антибиотиков, прокинетиков, кишечной декомпрессии позволило добиться частичной стабилизации состояния и перевода пациентки на домашнее лечение с продолжением адекватной комплексной терапии.

Ключевые слова: хроническая интестинальная псевдообструкция, нейромиопатия, мальротация толстой кишки, мальабсорбция, синдром избыточного бактериального роста, парентеральное питание, прокинетики, кишечная декомпрессия

Для цитирования: Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Крумс Л.М., Субботин В.В., Быкова С.В., Кузьмина Т.Н., Новикова Е.В., Шишин К.В., Хомерики С.Г., Дегтерев Д.А., Лашенкова З.П. Хроническая интестинальная псевдообструкция: трудности диагностики и лечения. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 936–942. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200976

CASE REPORT

Chronic intestinal pseudoobstruction: difficulties in diagnosis and treatment. Case report

Igor E. Khatkov, Viktor V. Tsvirkun, Asfold I. Parfenov✉, Olga V. Akhmadullina, Larisa M. Krums, Valerii V. Subbotin, Svetlana V. Bykova, Tatiana N. Kuzmina, Elena V. Novikova, Kirill V. Shishin, Sergei G. Khomeriki, Daniil A. Degterev, Zoia P. Lashchenkova

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of a 23-year-old patient with an extremely severe congenital form of chronic intestinal pseudoobstruction coupled with a neuromyopathy, colon malrotation, malabsorption, bacterial overgrowth syndrome, cholelithiasis and gastrostasis, which excluded bowel transplantation. Long-term treatment in the intensive care unit with combined, mainly parenteral nutrition for 6 months, using antibiotics, prokinetics, intestinal decompression allowed to achieve partial stabilization of the patient's condition and transfer to home treatment with the continuation of adequate complex therapy.

Keywords: chronic intestinal pseudoobstruction, neuromyopathy, colon malrotation, malabsorption, bacterial overgrowth syndrome, parenteral nutrition, prokinetics, intestinal decompression

For citation: Khatkov IE, Tsvirkun VV, Parfenov AI, Akhmadullina OV, Krums LM, Subbotin VV, Bykova SV, Kuzmina TN, Novikova EV, Shishin KV, Khomeriki SG, Degterev DA, Lashchenkova ZP. Chronic intestinal pseudoobstruction: difficulties in diagnosis and treatment. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 936–942. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200976

Информация об авторах / Information about the authors

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

Хатьков Игорь Евгеньевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ORCID: 0000-0003-3107-3731

Цвиркун Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-5169-2199

Ахмадуллина Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-4010-6761

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

Субботин Валерий Вячеславович – д-р мед. наук, зав. отд. Центра анестезиологии и реанимации. ORCID: 0000-0002-0921-7199

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Кузьмина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нутрициологии. ORCID: 0000-0003-2800-6503

Новикова Елена Владимировна – врач-реаниматолог отд-ния анестезиологии и реанимации. ORCID: 0000-0001-9118-4017

Шишин Кирилл Вячеславович – д-р мед. наук, зав. отд. эндоскопии. ORCID: 0000-0003-0010-5294

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0003-3107-3731

Viktor V. Tsvirkun. ORCID: 0000-0001-5169-2199

Olga V. Akhmadullina. ORCID: 0000-0002-4010-6761

Larisa M. Krums. ORCID: 0000-0003-0692-7133

Valerii V. Subbotin. ORCID: 0000-0002-0921-7199

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Tatiana N. Kuzmina. ORCID: 0000-0003-2800-6503

Elena V. Novikova. ORCID: 0000-0001-9118-4017

Kirill V. Shishin. ORCID: 0000-0003-0010-5294

Введение

Хроническая интестинальная псевдообструкция (ХИПО) – редкая форма патологии мышечного аппарата тонкой кишки (ТК), обусловленная врожденной или приобретенной нейро-, мио- или нейромиопатией. Заболевание характеризуется рецидивами кишечной непроходимости при отсутствии препятствий, мешающих прохождению кишечного содержимого. Первыми описали ХИПО Н. Dudley и соавт. в 1958 г. [1]. Среди взрослых пациентов частота ХИПО составляет 1,0 и 0,8 случая на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно [2]. Различают первичную ХИПО, неизвестной этиологии (идиопатическая псевдообструкция), связанную с дефектами нервов и мышц, обеспечивающих моторику кишки. Первичная ХИПО тесно связана с ДНК-маркерами хромосомы Хq28 [3, 4]. Большинство взрослых случаев являются спорадическими и вторичными [5]. Причина вторичной псевдообструкции – системные, метаболические и органические формы патологии. К ним относятся аутоиммунные болезни (склеродермия, волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит, целиакия); эндокринные расстройства (сахарный диабет, гипотиреоз); неврологические нарушения (болезнь Паркинсона, болезнь Гиршпрунга); некоторые виды рака, вызывающие неопластические синдромы; миопатии (мышечная дистрофия Дюшена, миотоническая дистрофия); амилоидоз, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия. К вторичной ХИПО могут привести инфекции, некоторые лекарства, например, трициклические антидепрессанты, антихолинэргические средства или наркотические вещества [6].

ХИПО делится на две основные формы, в зависимости от того, включает ли заболевание мышцы или нервы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), участвующие в перистальтике. Если нарушение приводит к ослаблению или отсутствию перистальтики, то оно рассматривается как миопатическое. Миопатическая ХИПО вызвана повреждением гладких мышц ЖКТ. Причиной нейропатической псевдообструкции служит повреждение кишечной нервной системы, участвующей в разных процессах, в том числе в пищеварении и перистальтике [7]. В некоторых случаях ХИПО вызывается повреждением клеток Кахаля. В 1893 г. нейрогистолог С. Рамон-и-Кахаль описал клетки, расположенные в мышечной стенке ЖКТ, являющиеся элементами интрамуральных нервных сплетений, регулирующих моторику ЖКТ. Интерстициальные клетки Кахаля помогают генерировать и поддерживать электрическую ритмическую активность ЖКТ. Они также имеют значение в передаче сигналов от нейронов к гладкомышечным клеткам [8]. Исследование тканей кишечника больных ХИПО показало, что поражаются как мышцы, так и нервы. При этом может пострадать любая часть ЖКТ, но чаще всего поражается ТК.

Диагноз ХИПО очень сложен. В экстренных ситуациях, особенно при первом эпизоде непроходимости, дифференциальная диагностика очень трудна и ответственна, так как при ХИПО, в отличие от механической кишечной непроходимости, не требуется выполнения оперативного вмешательства. Поэтому в этих ситуациях необходимо особенно тщательно изучить историю болезни пациента и сопутствующие заболевания, способствующие псевдообструкции [9]. Выполнение лапаротомии и ревизии брюшной

полости лишь ухудшит ее прогноз в связи с последующим спаечным процессом [6].

Клиническое наблюдение

Больная А., 23 года, поступила в МКНЦ им. А.С. Логина в августе 2019 г. переводом из городской клинической больницы (ГКБ) г. Москвы с жалобами на систематическую обильную рвоту съеденной пищей в объеме около 5 л/сут в вечернее и ночное время, тошноту, чувство распирания, метеоризм и громкое урчание в животе, эпизодически обильный кашицеобразный стул от 3 до 1 раза в 3–4 дня, отсутствие аппетита, выраженную слабость, особенно в правой нижней конечности, уменьшение массы тела на 18 кг за 6 мес и лихорадку до 38°C.

С детства беспокоили боли в животе, запоры и вздутия живота после еды, заставлявшие искать вынужденное положение. Два года назад стали появляться эпизоды метеоризма с последующей диареей, периоды выраженной слабости, начали выпадать волосы. В декабре 2018 г. прекратился самостоятельный стул. С предполагаемой кишечной непроходимостью госпитализирована в ГКБ г. Москвы. При рентгенологическом исследовании, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), обнаружены тотальная дилатация ТК и камни в желчном пузыре. После консервативной терапии самочувствие улучшилось, выписана с рекомендацией выполнить холецистэктомию в плановом порядке. При повторной госпитализации 21.01.19 подтвержден калькулезный холецистит, выполнена лапароскопическая холецистэктомия, во время которой выявлено равномерное расширение всей ТК до 6–8 см с вялой перистальтикой. Выполнена срединная лапаротомия. При ревизии обнаружено: корень брыжейки ТК короткий, купол слепой кишки находился в подпеченочном пространстве, илеоцекальный угол и правые отделы толстой кишки имели длинную подвижную брыжейку, общую с ТК. Обнаружен также неполный заворот ТК без признаков странгуляции. Выполнена назоинтестинальная интубация ТК. Эвакуировано 4500 мл зловонного содержимого. Стенка ТК утолщена, инфильтрирована. Перистальтика не определялась, обнаружена эмбриональная спайка, которая сдавливала брыжейку и дистальные отделы ТК. Спайка рассечена. Послеоперационный период осложнился септическим шоком. В вечернее время возникала рвота желудочным содержимым. Установлен назогастральный зонд. Состояние стабилизировалось, но на 13-е сутки появились вздутие живота, шум плеска с отсутствием перистальтики, лейкоцитоз, нарастали гипопропротеинемия, гипоальбуминемия. При МСКТ с внутривенным контрастированием подтверждены признаки непроходимости с расширением всей ТК до 6–7 см. По решению консилиума срочно выполнена релапаротомия. При ревизии брюшной полости обнаружены массивные хрящевидные спайки петель ТК с формированием множественных «двухстволок», нарушавших ее проходимость. Спайки рассечены. В послеоперационном периоде вновь развился септический шок, проводились липополисахаридная сорбция, антибактериальная терапия и медикаментозная стимуляция кишечника. Через 24 ч появились двигательные нарушения конечностей по типу трипареза. При магнитно-резонансной томографии выявлен

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологической анатомии. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Дегтерев Даниил Александрович – канд. мед. наук, зав. отд. неврологии. ORCID: 0000-0002-4550-1509

Лашенкова Зоя Павловна – врач-рентгенолог

Sergei G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Daniil A. Degterev. ORCID: 0000-0002-4550-1509

Zoia P. Lashchenkova

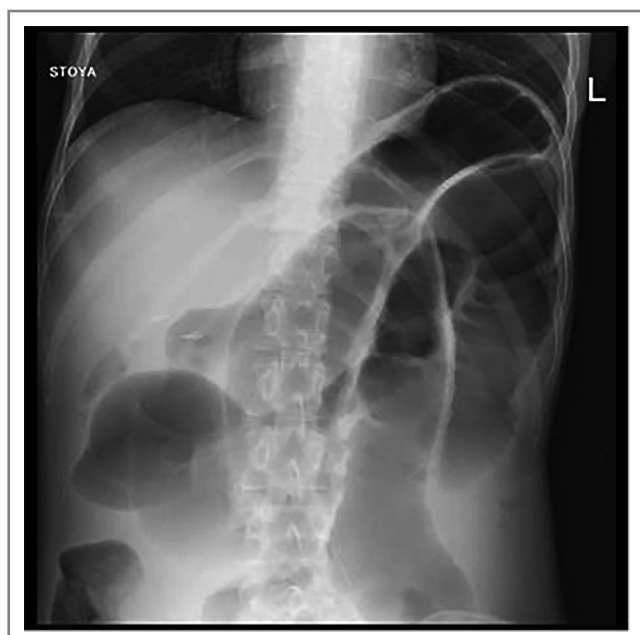


Рис. 1. Рентгенограмма брюшной полости больной А.

Fig. 1. X-ray of the abdominal cavity of patient A.

очаговый отек спинного мозга с вовлечением нижнешейного и грудного отделов. Диагностирована токсическая миелопатия с развитием нижнего парапареза, чувствительных и тазовых нарушений. Сформулирован диагноз: врожденный незавершенный поворот кишечника (мальротация). Осложнения: частичный заворот ТК; хроническая субкомпенсированная кишечная непроходимость; синдром микробной транслокации; сепсис; септический шок; полиорганная недостаточность; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром); ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость; миелопатия токсического генеза с развитием интерстициального отека спинного мозга.

В течение последующих месяцев 1 раз в неделю, затем 1 раз в 2 нед госпитализировалась в ГКБ, где проводилась декомпрессия желудка – удаление зондом застойной жидкости из верхних отделов ЖКТ. С января 2019 г. у больной нарушился менструальный цикл (вторичная аменорея). В феврале и марте рецидивировала полисегментарная аспирационная пневмония, леченная антибиотиками с положительным эффектом. С марта 2019 г. в связи с прогрессирующим падением массы тела с 55 до 37 кг стала получать курсы парентерального питания.

Для дальнейшего лечения переведена в МКНЦ им. А.С. Логинова, в котором находилась в течение 6 мес. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено тяжелой белково-энергетической недостаточностью (кахексией). Рост 172 см, масса тела 37 кг (с отеками), индекс массы тела 12,5 кг/м², окружность плеча 16,5 см. Астенического телосложения. Положение вынужденное – на каталке. В сознании, вялая, заторможена, ослаблена, астенизирована. Кожа и слизистые бледные, сухие, тургор снижен, отеки стоп и голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание над легкими ослаблено. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 84 уд/мин. Артериальное давление 90/70 мм рт. ст. Язык сухой, без налета. Живот равномерно вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика вялая, перистальтические шумы выслушиваются, вызывается шум «плеска». Границы печени 9–8–7 см, край мягкий, у реберной дуги. Селезенка не

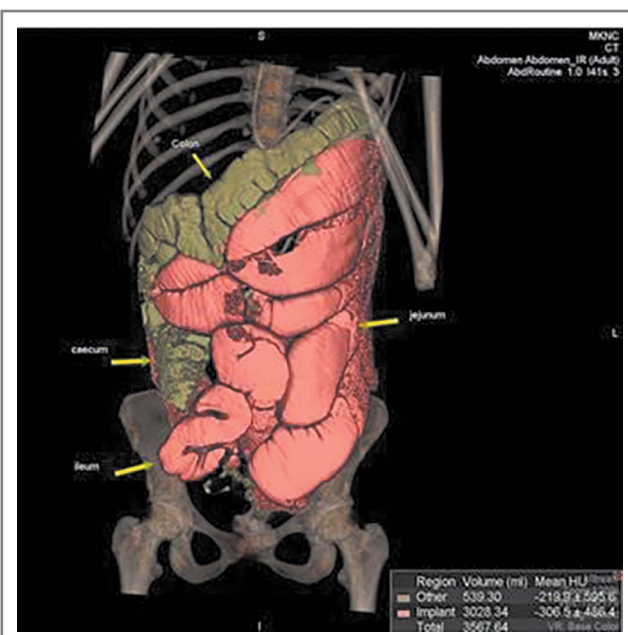


Рис. 2. МСКТ брюшной полости больной А.

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the abdominal cavity of patient A.

пальпируется. Органы мочевого пузыря без особенностей. Стул оформленный, скудный 1 раз в 7–10 дней, без видимых примесей.

Нервно-психический статус: сознание ясное, выраженная слабость, адинамия; ориентирована в месте, времени и пространстве; патологических симптомов нет.

На обзорных рентгенограммах органов брюшной полости в положении полулежа петли ТК расширены до 66,3 мм; скопление газа и жидкости в подвздошной и восходящем отделе ободочной кишки (**рис. 1**).

По данным МСКТ брюшной полости выявлены дилатация желудка и двенадцатиперстной кишки, расширение петель тощей и проксимальных отделов подвздошной кишки до 50–60 мм, которые заполнены жидкостью и газом с формированием уровней. Дистальная половина подвздошной кишки диаметром до 20–25 мм (**рис. 2**).

Лабораторные анализы приведены в **табл. 1**.

На основании имеющихся данных установлена хроническая интестинальная псевдообструкция с тяжелой белково-энергетической недостаточностью.

На 2-е сутки после начала минимально возможной нутритивной заместительной терапии у больной развился синдром возобновленного питания (рефидинг-синдром), вызванный длительным вынужденным голоданием. Указанный синдром появляется при возобновлении питания (через пищеварительный тракт либо парентерально) после длительного голодания и проявляется астенией, печеночной дисфункцией (повышение уровня аспартатаминотрансферазы – АСТ, аланинаминотрансферазы – АЛТ), истощением депо фосфора, гипокалиемией [10].

Выполнена коррекция питания: щадящий диетический рацион, дробно по 150 мл 6 раз в сутки (исключили клетчатку, легкоусвояемые углеводы, цельное молоко, тугоплавкие животные жиры). Парентерально назначены сбалансированные электролитные растворы, комплексы водорастворимых витаминов и микроэлементов из расчета на 1 кг фактической массы тела, препараты «З в 1», содержащие аминокислоты, жировые эмульсии и глюкозу.

Таблица 1. Лабораторные анализы больной А.**Table 1. Laboratory analyses of patient A.**

Показатели	При поступлении	Сроки наблюдения, мес					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Общий белок, г/л	49,1	51,4	48,2	49,4	68,8	58,0	73,8
Альбумин, г/л	30,7	35,7	31,2	29,9	44,6	34,5	44,7
АЛТ, ЕД/л	85,6	772,3	85,6	68,3	97,7	244,8	151,5
АСТ, ЕД/л	70,3	824,1		59,8	71,0	84,0	48,8
Билирубин общий, мкмоль/л	9,8	18,4	7,5	21,1	43,1	12,0	19,0
Глюкоза, ммоль/л	5,7	4,9	5,1	5,2	5,82		
Креатинин, мкмоль/л	39	39	42		46	42	52
Мочевина, ммоль/л	4,48	3,01	4,55	4,87	4,73	7,7	10,2
Калий, ммоль/л	4,16	4,25	4,05	3,85	4,2		
Натрий, ммоль/л	131,1	134	138	135	136		
Хлор, ммоль/л	101	104	101	105	103	104	
Кальций общий, ммоль/л	2,48	2,45	2,38	2,4	2,5	2,5	
Железо, мкмоль/л	6,0	12,6	7,4		6,6	16,9	14,6
Триглицериды, ммоль/л	0,64		1,78	3,02	2,01	1,03	2,02
Холестерин общий, ммоль/л	1,21				3,83	5,06	
γ -Глутамилтрансфераза, ЕД/л	36				309	405	188
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	111,3						868,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	110,7			271,4			
СРБ, мг/л	1,68	92,4	9,94	48,58	28,24	12,7	5,83

С целью минимизации проявлений печеночной недостаточности проводилась терапия адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой в дозах, соответствующих массе тела больной (адеметионин в суточной дозе 400 мг инфузионно, урсодезоксихолевая кислота в дозе 300 мг в сутки, внутрь).

Больной выполнена энтероскопия с биопсией. Осмотрена ТК на протяжении 2 м. Просвет желудка и ТК расширен до 20 см, перистальтика отсутствует. Из желудка и тощей кишки эвакуировано до 6 л темно-зеленого застойного полуоформленного содержимого. Эндоскопическая картина соответствовала хроническому воспалению слизистой оболочки желудка и ТК. На **рис. 3** показаны патогистологические изменения слизистой оболочки ТК, подтверждающие признаки хронического эрозивного дуоденита и еюнита.

Для обеспечения адекватного энтерального питания больной установлен назоинтестинальный зонд. На **рис. 4** показано положение зонда. Через зонд контрастированы петли тощей кишки, диаметр которой неравномерно расширен от 30 до 63 мм, в них определяются скопление газа и жидкости (горизонтальные уровни). Петли толстой кишки не расширены, спавшиеся. Заключение: рентгенологическая картина тонкокишечной непроходимости.

После эндоскопии у больной развилась картина септического шока с повышением температуры тела до 40°C и гипотонией, причиной которых явилась, по-видимому, микробная транслокация. Больной проводились антибактериальная терапия, инотропная поддержка адреналином.

Состояние улучшилось, температура тела нормализовалась. Больная продолжала получать инотропную поддержку в связи с сохранением выраженной гипотонии. Однако через 4 сут вновь отмечено повышение температуры тела до 39°C, причиной которого послужила рецидивирующая полисегмент-

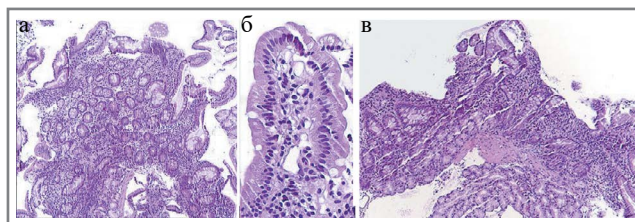


Рис. 3. Гистологическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больной А.: а – деструкция кишечных ворсин, крипты деформированы, собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками, $\times 120$; б – сохранившиеся ворсины выстланы клетками цилиндрического эпителия, контуры щеточной каймы размыты, количество межэпителиальных лимфоцитов не увеличено, в строме – дилатированные лимфатические капилляры, $\times 500$; в – хроническая эрозия, зоны фибриноидного некроза в собственной пластинке, бrunnerовы железы, $\times 120$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Histological image of the duodenal mucosa in patient A.: a – destruction of intestinal villi, the crypts are deformed, the lamina propria is moderately infiltrated with lymphocytes and plasma cells, $\times 120$; b – the remaining villi are lined with cells of the columnar epithelium, the brush border contours are blurred, the number of intraepithelial lymphocytes is not increased, there are dilated lymphatic capillaries in the stroma, $\times 500$; c – chronic erosion, zones of fibrinoid necrosis in the lamina propria, Brunner's glands, $\times 120$. Staining with hematoxylin and eosin.

тарная двухсторонняя аспирационная пневмония с очагами абсцедирования, подтвержденная компьютерной томографией, бронхоскопией с микробиологическим исследованием

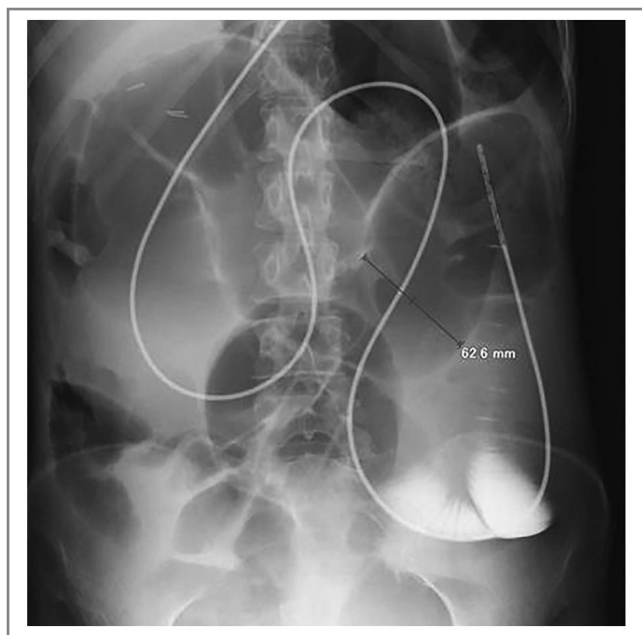


Рис. 4. Рентгенограмма больной А.: брюшная полость с назоинтестинальным зондом.

Fig. 4. X-ray of patient A.: abdominal cavity with nasointestinal probe.

мокроты и бронхиального лаважа. Назначена антибактериальная терапия в соответствии с данными микробиологических анализов крови, кала, мочи (метронидазол, ципрофлоксацин, цефтазидим), противогрибковая терапия (вориконазол) – с хорошим эффектом. Температура тела снизилась до нормы, при повторной компьютерной томографии в легких отмечены уменьшение воспалительно-инфильтративных изменений и очагов воздушных полостей, сформировавшихся вследствие абсцессов, появление фиброзных участков в области воспалительных инфильтратов.

Для повышения эффективности декомпрессии больной выполнена гастростомия с введением зонда в тощую кишку. Через гастростому и интестинальный зонд у больной происходил сброс застойного кишечного содержимого в общем объеме от 800 до 3600 мл/сут. При уменьшении количества эвакуируемой жидкости у больной усиливалось вздутие живота, повышалась температура тела. Периодически декомпрессионная функция зондов прекращалась и требовались коррекция их положения в ЖКТ и повторные глубокие интестиноскопии, при каждой из которых эвакуировали от 2 до 4 л жидкого кишечного содержимого.

Эффективность терапии оценивали по данным рентгенологического исследования с контрастированием желудочного и интестинального зондов. На протяжении всего периода наблюдения происходило постепенное уменьшение просвета желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки до 2–2,5 см. Средние и дистальные отделы ТК оставались расширенными до 7 см (**рис. 5**). Перистальтика отсутствовала на всем протяжении ТК, что подтверждало тяжелую форму интестинальной псевдообструкции. Попытки восстановить моторику ее регуляторами – метоклопрамидом, домперидоном и итопридом не оказывали эффекта. Тегасерод и пруклоприд – селективные агонисты серотониновых рецепторов – вызывали сильные боли в животе и были отменены.

Регулярные исследования крови, в том числе на пресепсин и С-реактивный белок (СРБ), подтверждали про-

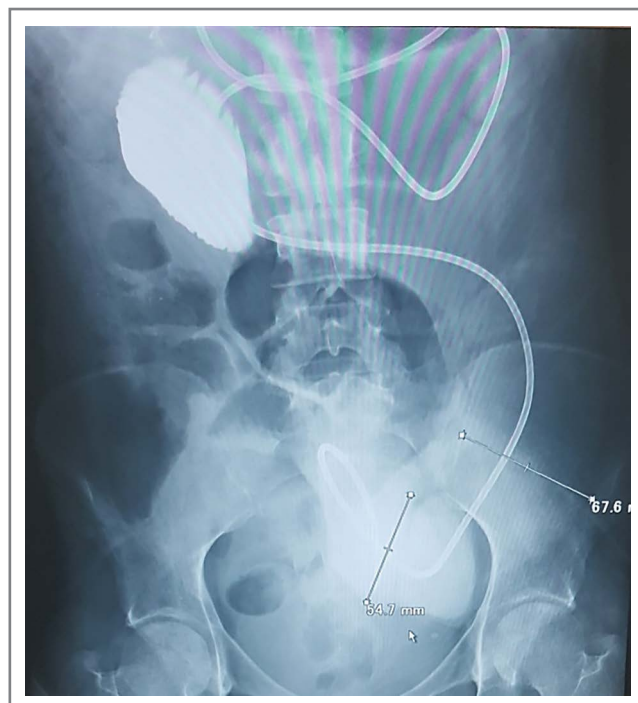


Рис. 5. Рентгенологическая картина брюшной полости у больной А. после 5 мес лечения.

Fig. 5. X-ray image of the abdominal cavity in patient A. after 5 months of treatment.

должающиеся воспаление и нарушение обмена веществ (**см. табл. 1**).

Динамика уровня АЛТ и АСТ в крови (**рис. 6**) служила показателем изменения питания больной. В первые дни госпитализации уровень активности АЛТ был повышен в 2 раза. В последующем ее активность повышалась до 770 ЕД/л, что являлось признаком развития синдрома возобновленного питания (рефидинг-синдром). Его появление – следствие длительного нарушения ассимиляции пищевых веществ в ЖКТ. В результате коррекции доз вводимых нутриентов и применения гепатопротективной терапии препаратами адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) постепенно снижалась. Но при попытках увеличения объема нутриентов парентеральным и энтеральным путями вновь наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ (**см. рис. 6**).

Течение заболевания неоднократно осложнялось бактериальной транслокацией с развитием системной воспалительной реакции. Источником осложнений служил избыточный бактериальный рост в ТК вследствие снижения ее барьерной функции и отсутствия пропульсивной перистальтической деятельности [11]. На **рис. 7** показаны изменения маркеров воспалительной реакции в течение всего периода пребывания больной в стационаре. Тенденция к снижению показателей воспаления достигалась применением комбинированной антибактериальной терапии, проводимой с учетом микробиологического исследования крови и кишечного содержимого.

Потеря белковых соединений вследствие ежедневного сброса кишечного содержимого по желудочному и интестинальному зондам требовала поддержания его на необходимом уровне путем ежедневного введения аминокислот и альбумина (**рис. 8**).

Комплексная терапия также включала антибактериальные, противогрибковые препараты, кишечные антисептики

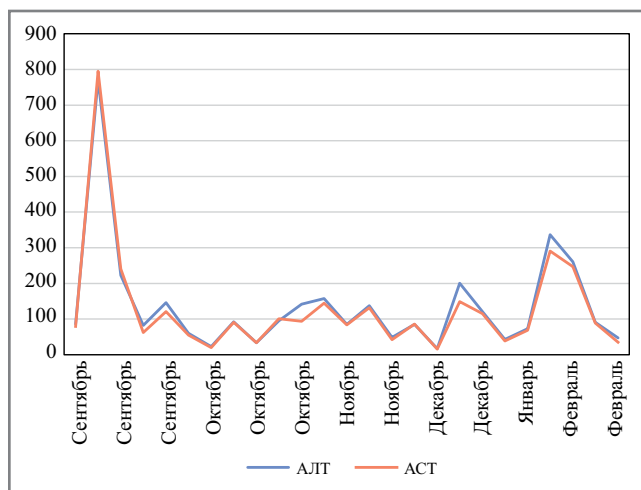


Рис. 6. Активность АЛТ и АСТ у больной А.

Fig. 6. Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity in patient A.

и пробиотики, направленные на подавление системной воспалительной реакции и синдрома избыточного бактериального роста в ТК.

В результате длительного стационарного лечения удалось достигнуть частичной стабилизации состояния пациентки. Она стала принимать пищу в небольшом количестве, но питание остается по сей день частично парентеральным. Масса тела находится в пределах 35–37 кг. Уменьшились вздутия живота, появился регулярный оформленный стул в небольшом количестве.

У больной оставлены желудочный и интестинальный зонды, по которым сохраняется ежедневный сброс застойного кишечного содержимого в объеме до 1 л/сут. При попытке прекращения декомпрессии и эвакуации кишечного содержимого состояние ее ухудшается, что объясняется накоплением содержимого в ТК. Сохраняется потребность в заместительной терапии электролитными растворами, парентеральном питании, симптоматической терапии.

Обсуждение

ХИПО проявляется патологией нервно-мышечного аппарата неясной этиологии. Она может возникнуть вследствие генетически детерминированного первичного нарушения развития или вторичного поражения у больных диабетом, амилоидозом или системными заболеваниями сосудов [2, 12].

Первичные нервно-мышечные расстройства ЖКТ свойственны детям с патогенными мутациями в гене, кодирующем актингамма 2 (*ACTG2*) – сократительный белок гладких мышц кишечника. Мутации в гене *ACTG2* вызывают аутосомно-доминантную семейную висцеральную миопатию и нарушение ротации кишечника. Клинические проявления включают интестинальную псевдообструкцию, нарушение функции мочевого пузыря, желчного пузыря (холелитиаз) и пищевые intolerance [13]. Кишечная непроходимость, первоначально связанная с псевдообструкцией, в дальнейшем может усугубляться также из-за спаек, вызванных операциями на брюшной полости.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ГКБ – городская клиническая больница
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

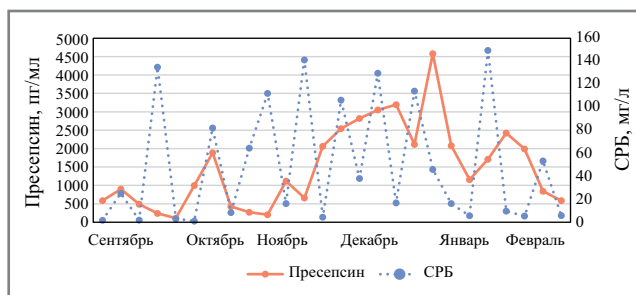


Рис. 7. Концентрация пресепсина и СРБ в крови у больной А.

Fig. 7. Blood concentration of presepsin and C-reactive protein in patient A.

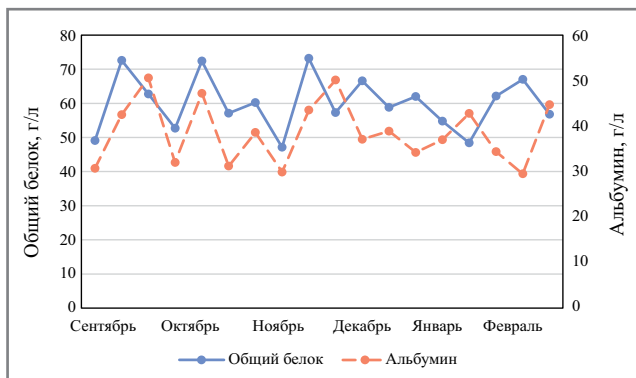


Рис. 8. Концентрация альбумина и общего белка в крови у больной А.

Fig. 8. Blood concentration of albumin and total protein in patient A.

Заключение

Представлена больная с крайне тяжелой врожденной формой ХИПО с гастростазом, исключавшим выполнение трансплантации кишечника, требующая постоянного парентерального питания в связи с отсутствием восстановления моторной функции ЖКТ. Псевдообструкция у больной сочеталась с мальротацией кишечника и холелитиазом, а в последующем, вскоре после лапаротомии, и со спаечной болезнью брюшной полости. Длительное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии с комбинированным, преимущественно парентеральным питанием в течение 6 мес позволило добиться частичной стабилизации состояния и перевода пациентки на домашнее лечение с продолжением адекватной комплексной терапии. Она включала жировые эмульсии с омега-3,6-жирными кислотами; специализированный диетический рацион с ограничением клетчатки, простых углеводов, цельных молочных продуктов; мониторинг клинико-лабораторных показателей (3 раза в неделю), антропометрических (1 раз в неделю) и гемодинамических показателей (ежедневно).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
СРБ – С-реактивный белок
ТК – тонкая кишка
ХИПО – хроническая интестинальная псевдообструкция

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dudley HA, Sinclair IS, McLaren IF, et al. Intestinal pseudo-obstruction. *J R Coll Surg Edinb*. 1958;3(3):206-17.
2. Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(1). DOI:10.1111/nmo.12945
3. Auricchio A, Brancolini V, Casari G, et al. The locus for a novel syndromic form of neuronal intestinal pseudoobstruction maps to Xq28. *Am J Hum Genet*. 1996;58(4):743-8.
4. Wangler MF, Beaudet AL. ACTG2-Related Disorders. 2015 Jun 11. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 26072522
5. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci*. 2015;60(1):118-24. DOI:10.1016/j.advms.2014.09.001
6. Collins RRJ, Barth B, Megison S, et al. ACTG2-associated visceral myopathy with chronic intestinal pseudoobstruction, intestinal malrotation, hypertrophic pyloric stenosis, choledochal cyst, and a novel missense mutation. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(1):77-83. DOI:10.1177/1066896918786586
7. Cogliandro RF, Antonucci A, De Giorgio R, et al. Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1084-91. DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01783.x
8. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the interstitial cell of Cajal: origin, kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of kit ligand. *J Neurosci Res*. 2000;59(3):384-401. DOI:10.1002/(SICI)1097-4547(20000201)59:3<384::AID-JNR13>3.0.CO;2-4
9. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Быкова С.В., Ахмадуллина О.В. Хроническая интестинальная псевдообструкция. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):4-9 [Parfenov AI, Krums LM, Bykova SV, Ahmadullina OV. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):4-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200426
10. Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;2:82-91 [Yaroshetskiy AI, Konanykhin VD, Stepanova SO, Rezepov NA. Hypophosphatemia and refeeding syndrome in the resumption of nutrition in critical care patients (review). *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2019;2:82-91 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2019-2-82-91
11. Zhu CZ, Zhao HW, Lin HW, et al. Latest developments in chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Clin Cases*. 2020;8(23):5852-65. DOI:10.12998/wjcc.v8.i23.5852
12. Аверьянова Ю.В., Разумовский А.Ю., Степанов А.Э. Этиология и патофизиология хронического интестинального псевдообструктивного синдрома у детей. II часть. Первичные и вторичные хронические псевдообструктивные синдромы у детей и взрослых. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации*. 2016;6(2):102-11 [Averyanova YuV, Razumovsky AYU, Stepanov AE. Etiology and pathophysiology of chronic intestinal syndrome of pseudo-obstruction in children. Part II. Primary and secondary chronic syndrome of pseudo-obstruction in children and adults. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive*. 2016;6(2):102-11 (in Russian)].
13. Klar J, Raykova D, Gustafson E, et al. Phenotypic expansion of visceral myopathy associated with ACTG2 tandem base substitution. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(12):1679-83. DOI:10.1038/ejhg.2015.49

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Целиачный криз у пациентов с целиакией. Клиническое наблюдение

Л.М. Крумс, С.В. Быкова, А.И. Парфенов, Г.А. Дудина, Е.А. Сабельникова, С.Г. Хомерики, К.А. Лесько, А.В. Бабанова✉, С.Р. Дбар

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

Аннотация

Целиачный криз (ЦК) – редкое жизнеугрожающее течение целиакии, наблюдается преимущественно у детей. У взрослых ЦК может быть первым проявлением болезни и крайне редко – рецидивом, возникающим у пациентов, не соблюдающих аглютеновую диету (АГД). Триггерами могут служить стрессы, оперативные вмешательства, роды и др. Представлено клиническое наблюдение ЦК, развившегося у больной 49 лет с установленной ранее латентной формой целиакии с субтотальной атрофией ворсинок, стадии Marsh III C. Пациентка не соблюдала АГД. После тяжелой ангины у нее появились анорексия, диарея, истощение, коагулопатия, двухсторонняя тромбоэмболия ветвей легочной артерии, инфарктная пневмония и энтерогенный сепсис. В результате интенсивной терапии преднизолоном, Фраксипарином, антибиотиками, свежзамороженной плазмой и строгого соблюдения АГД достигнута ремиссия заболевания.

Ключевые слова: целиачный криз, аглютеновая диета, атрофия ворсинок, коагулопатия

Для цитирования: Крумс Л.М., Быкова С.В., Парфенов А.И., Дудина Г.А., Сабельникова Е.А., Хомерики С.Г., Лесько К.А., Бабанова А.В., Дбар С.Р. Целиачный криз у пациентов с целиакией. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 943–947 DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200972

CASE REPORT

Celiac crisis in patients with celiac disease. Case report

Larisa M. Krums, Svetlana V. Bykova, Asfold I. Parfenov, Galina A. Dudina, Elena A. Sabelnikova, Sergei G. Khomeriki, Konstantin A. Lesko, Aleksandra V. Babanova✉, Saria R. Dbar

Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Celiac crisis (CC) is a rare life-threatening course of celiac disease, observed mainly in children. In adults, CK can be the first manifestation of the disease and, very rarely, a relapse that occurs in patients who do not follow the gluten-free diet (AGD). Triggers can be stress, surgery, childbirth, etc. A clinical observation of CC developed in a 49-year-old patient with previously established latent celiac disease with subtotal villous atrophy, stage Marsh III C is presented. The patient did not comply with AHD. After severe angina, she developed anorexia, diarrhea, emaciation, coagulopathy, bilateral pulmonary embolism, infarction pneumonia, and enterogenic sepsis. As a result of intensive therapy with prednisolone, Fraxiparine, antibiotics, fresh frozen plasma and strict adherence to hypertension, remission of the disease was achieved.

Keywords: celiac crisis, gluten-free diet, villous atrophy, coagulopathy

For citation: Krums LM, Bykova SV, Parfenov AI, Dudina GA, Sabelnikova EA, Khomeriki SG, Lesko KA, Babanova AV, Dbar SR. Celiac crisis in patients with celiac disease. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 943–947. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200972

Введение

Термин «целиакия» происходит от греческого слова «coeliakia» (koiliakos – кишечный, страдающий расстройством кишечника, koilia – брюшная полость). Классическое

представление о целиакии связано с генетически детерминированной связью с глютеном и включает хроническую диарею, синдром нарушенного всасывания – СНВ (задержка роста, потеря массы тела, отеки и другие трофические

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабанова Александра Валерьевна** – лаборант-исследователь. Тел.: +7(916)625-70-08; e-mail: a.babanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9263-8324

Крумс Лариса Михайловна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гастроэнтеролог. ORCID: 0000-0003-0692-7133

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, врач-гематолог, зав. гематологическим отд-нием. ORCID: 0000-0001-9673-1067

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. патоморфологии. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Лесько Константин Александрович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог. ORCID: 0000-0001-9814-0172

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр., врач-гастроэнтеролог. ORCID: 0000-0001-6516-7782

✉ **Aleksandra V. Babanova**. E-mail: a.babanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9263-8324

Larisa M. Krums. ORCID: 0000-0003-0692-7133

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Galina A. Dudina. ORCID: 0000-0001-9673-1067

Elena A. Sabelnikova. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Sergei G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Konstantin A. Lesko. ORCID: 0000-0001-9814-0172

Saria R. Dbar. ORCID: 0000-0001-6516-7782

расстройства), атрофию ворсинок с гиперплазией крипт слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), возникающую у людей с лейкоцитарным антигеном человека (HLA) класса II DQ2 и DQ8. Назначение больному аглютеновой диеты (АГД) ведет к постепенному восстановлению СОТК и выздоровлению. Несоблюдение АГД обязательно приводит к рецидиву болезни. Клиническая картина целиакии зависит от степени чувствительности к глютену и аутоиммунного ответа. Классическая форма болезни с тяжелым СНВ и субтотальной атрофией ворсинок встречается редко – от 1 до 6 на 1 тыс. населения. Атипичные варианты с преобладанием аутоиммунных проявлений встречаются приблизительно в 10 раз чаще [1].

Очень редко целиакия манифестирует крайне тяжелым СНВ, приобретающим картину криза. Целиачный криз (ЦК) проявляется диареей, гипопротейемией, гиповолемией, истощением, нарушениями функции почек, метаболическими/электролитными нарушениями. Это опасное для жизни тяжелое течение болезни встречается у детей и взрослых, может быть как ее дебютом, так и осложнением. Триггером в этом случае служат тяжелая травма, роды и стрессы у пациентов, не соблюдающих АГД [2–6].

Клиническое наблюдение

Больная С., 49 лет. В детстве отставала в физическом развитии и имела пристрастие к употреблению мела, сохранившееся до настоящего времени. Первая беременность в возрасте 20 лет закончилась мертворождением. В апреле 2019 г. по скорой помощи госпитализирована в районную больницу в связи с внезапной потерей сознания (обмороком). Обнаружили калькулезный холецистит, гипопротейемию и жировой гепатоз с высокой степенью активности. Назначены Урсосан и Гептрал, но вскоре появились поносы и отеки ног, пропал аппетит. Госпитализирована в инфекционную больницу. Связь с инфекцией не установлено, но нарастала анорексия, обнаружены признаки асцита, снижение белка до 42,9 г/л, повышение аланинаминотрансферазы до 133 Ед/л и аспартатаминотрансферазы до 66 Ед/л, щелочной фосфатазы до 245 Ед/л. Осмотрена психиатром, который объяснил анорексию дисциркуляторной энцефалопатией. Дальнейшее обследование и лечение проводилось в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», куда поступила 04.03.20 с жалобами на обильный стул до 3–4 раз в сутки, анорексию, отрыжку пищей, вздутие и урчание в животе, резкую слабость, похудение на 7 кг за месяц. В отделении патологии кишечника – быстро ухудшающееся состояние, обусловленное диареей, водно-электролитными нарушениями и гипопротейемией, объяснено симптомами мальабсорбции, возможно, целиакией. Диагноз подтвердился повышенными значениями титра антител к тканевой трансглутаминазе до 200 МЕ (норма до 10 МЕ) и дуоденальной биопсией. На **рис. 1** показана микрофотография слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Кишечные ворсины отсутствуют. Эпителий на большей части поверхности десквамирован либо отсутствует. Количество межэпителиальных лимфоцитов в эпителии увеличено. Число бокаловидных клеток резко снижено. Крипты глубокие. В эпителии базальных отделов крипт встречаются панетовские клетки. Собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: гистологическая картина атрофического дуоденита, характерная для целиакии, стадия Marsh III С.

Установлен диагноз: целиакия, латентная форма, СНВ 3-й степени тяжести, с нарушением белкового, водно-электролитного, витаминного обмена; кахексия; гипопро-

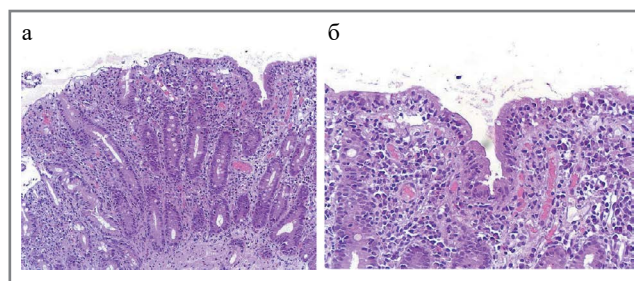


Рис. 1. Гистологическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при первичном обследовании: а – кишечные ворсины отсутствуют; крипты глубокие; количество бокаловидных клеток в эпителии крипт снижено; собственная пластинка сильно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками, $\times 120$; б – число межэпителиальных лимфоцитов существенно увеличено; окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$.

Fig. 1. Histological image of the duodenal mucosa at the initial examination: a – the intestinal villi are absent; crypts are deep; the number of goblet cells in the crypt epithelium is reduced; the lamina propria is heavily infiltrated with lymphocytes and plasma cells, $\times 120$; b – the number of intraepithelial lymphocytes is significantly increased; staining with hematoxylin and eosin, $\times 300$.

теинемия; гипопротейемические отеки; гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмизация; хроническая железодо-фицитная анемия; неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатоза, с умеренной ферментативной активностью.

Больной назначены АГД и коррекция метаболических нарушений. После выписки больная соблюдала диету, анорексия и диарея прекратились, прибавила в массу тела 7 кг. Вскоре вернулась к работе (преподавала музыку в детском саду) и перестала придерживаться АГД.

В феврале 2020 г. заболела ангиной. В течение 2 нед лечилась Амоксициклом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Возобновились поносы, тошнота, рвота, анорексия, потеряла в массе тела 6 кг, появились отеки ног, гипотония (артериальное давление 80/60 мм рт. ст.), обезвоживание. Вновь госпитализирована в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При поступлении: состояние средней тяжести. Рост 147 см, масса тела 32 кг, индекс массы тела 15,2 кг/м². Кожа сухая, слизистые оболочки бледные. Отеки голеней и стоп. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, больше справа. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 120/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 75 уд/мин. Живот слегка вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, кишечные петли тестоватые, с трудом пальпируются. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное. Стул 2 раза, кашицеобразный, обильный, до 800 мл/сут.

Анализ крови: гемоглобин – 81 г/л, эритроциты – $2,42 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $8,90 \times 10^9/л$, анизоцитоз, общий белок – 46 г/л, альбумины – 28,4 г/л, – калий 2,86 ммоль/л, кальций – 1,63 ммоль/л, железо – 7,3 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 61,8 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 54,3 Ед/л, креатинин – 117 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) – 5,18 мг/мл. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 33,3 (25,4–36,9) с; международное нормализованное отношение (МНО) 2,08 (0,90–1,20); протромбин по Квику 39,0 (70–130,0) %, протромбиновое время 23,1 (9,4–12,5) с.

Иммунологическое исследование: антитела к глиадину иммуноглобулина (Ig) А – 200 (0,0–12,0) Ед/мл, IgG – 100

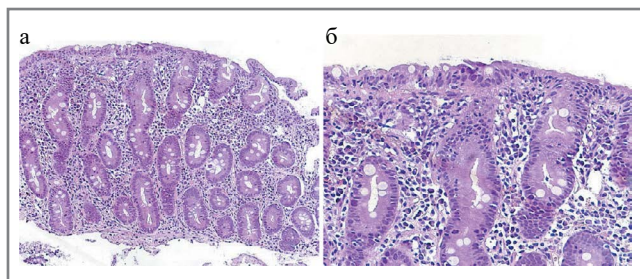


Рис. 2. Состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при повторном обследовании: а – сохраняются явления гиперрегенераторной атрофии (отсутствие кишечных ворсин и углубление крипт), $\times 120$; б – в поверхностном эпителии большое число межэпителиальных лимфоцитов; окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$.

Fig. 2. The state of duodenal mucosa at a second examination: а – sings of hyperregenerative atrophy (absence of intestinal villi and deepening of crypts) persist, $\times 120$; б – there is a large number of intraepithelial lymphocytes in the superficial epithelium; staining with hematoxylin and eosin, $\times 300$.

(0,0–12) Ед/мл; антитела к тканевой транскламиназе IgA – 200 (0,0–10) Ед/мл, IgG – 5,4 (0,0–10) Ед/мл.

Ультразвуковое исследование: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, признаки свободной жидкости в малом тазу (около 200 мл). При повторно выполненном экстракраниальном дуплексном сканировании с дуоденальной биопсией (4 фрагмента из разных отделов двенадцатиперстной кишки) морфологическая картина существенно не изменилась (**рис. 2**).

При компьютерной томографии (КТ) ангиопульмонографии обнаружены признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии с развитием инфаркт-пневмонии; двусторонний гидроторакс с признаками осумкования справа; центрилобулярная эмфизема легких (**рис. 3**).

В связи с выявленной тромбоэмболией ветвей легочной артерии, изменениями в коагулограмме и анамнестическими данными о завершении 1-й беременности мертворождением предполагался антифосфолипидный синдром, ассоциированный с целиакией, но не подтвердившийся серологическими исследованиями.

Больной назначена АГД, преднизолон 30 мг внутривенно с переходом на пероральный прием через 7 дней с постепенным снижением, внутривенно альбумин, аминокислоты, электролиты, препараты железа, Верошпирон. Состояние больной оставалось тяжелым: сохранялись кахексия (масса тела 32 кг), сосудистая недостаточность, диарея, отеки стоп, голеней, двухсторонний гидроторакс, жидкость в малом тазу. Сохранялись анемия, гипопротейнемия, снижение уровня калия, кальция, магния. По заключению междисциплинарного консилиума тяжесть состояния больной обусловлена целиакией с тяжелым СНВ, двухсторонней тромбоэмболией ветвей легочной артерии с развитием правосторонней инфарктной пневмонии, двухстороннего осумкованного (справа) гидроторакса. Отмечено повышение D-димера до 3,48 мг/мл (норма 0,00–0,50). Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей без особенностей, повышение МНО до 2,06, снижение протромбина по Квику до 61,0%, протромбинового времени до 16,1 с и антипротромбина II до 53,0.

Таким образом, у пациентки с установленной ранее целиакией, но не соблюдавшей АГД, после тяжелой ангины

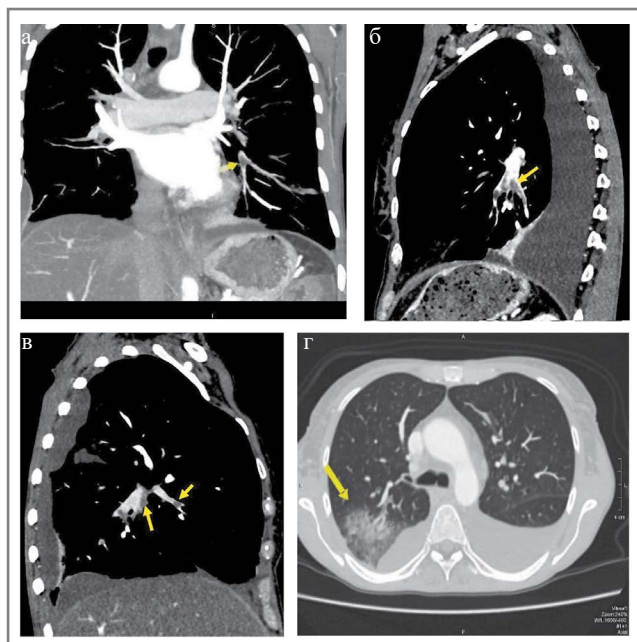


Рис. 3. КТ-ангиопульмонография: тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркт-пневмонии: а – мультипланарная реконструкция, корональная плоскость, дефект контрастирования (тромбоэмбол) в просвете левой нижнедолевой легочной артерии и ее сегментарных ветвях (стрелка); б – мультипланарная реконструкция, сагиттальная плоскость, дефект контрастирования (тромбоэмбол) в просвете левой нижнедолевой легочной артерии и ее ветвей (стрелка); в – мультипланарная реконструкция, сагиттальная плоскость, дефект контрастирования (тромбоэмбол) в просвете правой нижнедолевой легочной артерии и ее ветвей (стрелка); г – аксиальная плоскость, легочное электронное окно, зона консолидации легочной ткани – инфаркт-пневмония (стрелка) и дефект контрастирования (частично реканализированный тромбоэмбол) в задней сегментарной ветви верхнедолевой легочной артерии.

Fig. 3. CT-angiopulmonography: thromboembolism of the branches of the pulmonary artery with the development of infarction pneumonia: а – multiplanar reconstruction, coronal plane, contrast defect (thromboembolism) in the lumen of the left lower lobe pulmonary artery and its segmental branches (arrow); б – multiplanar reconstruction, sagittal plane, contrast defect (thromboembolism) in the lumen of the left inferior lobe pulmonary artery and its branches (arrow); в – multiplanar reconstruction, sagittal plane, contrast defect (thromboembolism) in the lumen of the right lower lobe pulmonary artery and its branches (arrow); д – axial plane, pulmonary electron window, zone of pulmonary tissue consolidation: infarction-pneumonia (arrow) and contrast defect (partially recanalized thromboembolism) in the posterior segmental branch of the upper lobe pulmonary artery.

развился ЦК. Он характеризовался острой диареей, СНВ с гипопротейнемией, отеками, вторичной коагулопатией, возможно, с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром). Развитию ЦК предшествовали тяжелая ангина и несоблюдение АГД. Назначены подкожно введение Фраксипарина по 0,15 мл 1 раз в сутки внутривенно, свежемороженая плазма 10 мл/кг массы тела (320 мл) до повышения антипротромбина III выше 60%. Выполнена плевральная пункция. В плевральной полости слева значительное количество свободной жидкости,

легкое поджато. В правой полости жидкости нет. Из левой плевральной полости получено 350 мл серозной светло-желтой прозрачной жидкости. Легкое расправлено.

В плевральной жидкости белок 17,5 г/л, альбумин 12,7 г/л, глюкоза 7,63 ммоль/л, СРБ 1,5 мг/л, гистиоцитоз.

В процессе лечения у больной появились лихорадка до 39,4°C, лейкоцитоз, нейтрофилез, повысился СРБ и снизился уровень гемоглобина. Выполнено переливание 2 доз эритроцитарной взвеси. При посеве мочи и крови обнаружен рост кишечной палочки до 10^7 КОЕ/мл. Установлен энтерогенный сепсис, обусловленный транслокацией кишечной микрофлоры. Закончен курс гормональной терапии. Назначены имипенем по 2 г/сут внутривенно, Флуконазол 50 мл (100 мг) в сутки.

Состояние постепенно улучшилось: нормализовалась температура, прекратились поносы, появился аппетит, исчезли асцит, гидроторакс, уменьшились отеки ног. Уровень гемоглобина повысился до 9,6 г/дл, белок – до 60 г/л, альбумин – до 35 г/л, калий – до 4,0 ммоль/л, но сохранялся лейкоцитоз до $15,60 \times 10^9$ /л. По данным коагулограммы достигнут целевой уровень протромбина III – 70%, МНО – 1,27, D-димер снизился до 2,46.

Выписана с диагнозом: целиакия, латентная форма; ЦК с нарушением белкового, электролитного, витаминного обмена, кахексией, обезвоживанием, гипотонией; коагулопатия: ДВС-синдром, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии; инфарктная пневмония справа, разрешившаяся; центрилобулярная эмфизема легких; хронический бронхит; энтерогенный сепсис.

Рекомендовано строго пожизненно соблюдать АГД, закончить курс лечения преднизолоном по заданной схеме, продолжить прием ферментных препаратов, ингибиторов протонной помпы на период приема преднизолона, а также препаратов кальция D₃ и дабигатрана 150 мг 2 раза в день 3 мес.

Через месяц больная приступила к работе. Чувствует себя хорошо, находится под наблюдением гастроэнтеролога ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение относится к редкому угрожающему жизни осложнению целиакии – ЦК. В данном случае оно включало коагулопатию с развитием ДВС-синдрома, тромбоэмболию ветвей легочной артерии, инфаркт-пневмонию с развитием сепсиса, гемодинамическую нестабильность, электролитный дисбаланс, гипоальбуминемию и ацидоз. В литературе подобное осложнение целиакии описывается как ЦК.

Если ЦК является первым проявлением болезни, то диагноз очень сложный, так как требуется сначала заподозрить целиакию. У пациентов с установленной ранее целиакией к подобному осложнению предрасполагают прежде всего отказ от АГД, беременность и роды, тяжелые интеркуррентные заболевания [4, 5]. У наблюдаемой нами больной целиакия протекала латентно: СНВ с диареей и гипопропротеинемическими отеками появились в возрасте 39 лет. Хотя имелись предикторы болезни – отставание в физическом развитии и нарушения фертильности [7]. Наиболее убедительным триггером послужила тяжелая ангина на фоне полного отказа от соблюдения АГД, приведшая к профузной диарее, потере массы тела вплоть до кахексии, резкой слабости, безбелковым отекам, гипотонии, обезвоживанию, тяжелым электролитным нарушениям, гиповитаминозу, железодефицитной анемии, повышению креатинина. Кроме того, у больной развилась тяжелая коагулопатия с тромбоэмболией мелких ветвей легочной арте-

рии и инфарктной пневмонией. Похожее наблюдение описали E. Forrest и соавт. [8], наблюдавшие пациентку 43 лет с целиакией, у которой развился двухсторонний тромбоз легочной артерии, осложнившийся инфарктной пневмонией, расцененный как ЦК. S. Becker и соавт. описали пациента, у которого целиакия впервые дебютировала кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [3].

Одним из осложнений целиакии является сепсис. M. Lodhi и соавт. описали женщину 57 лет, страдавшую ревматоидным артритом, у которой на фоне появившейся острой диареи развился сепсис, вызванный кишечной палочкой. При дальнейшем обследовании у нее диагностирована целиакия [9].

В нашем случае у больной целиакией с атрофией ворсинок СОТК на стадии Marsh III С обращали на себя внимание десквамация эпителия или полное его отсутствие. Эти повреждения являются входными воротами инфекции и могут быть причиной развития энтерогенного сепсиса [10]. Однако мнение исследователей о причинах возникновения сепсиса при целиакии неоднозначно. Так, A. Sapone и соавт. считают, что причиной сепсиса при целиакии являются повышение проницаемости, уменьшение барьерной функции СОТК [6]. Некоторые авторы объясняют связь развития сепсиса у больных целиакией с гипоспленизмом [9, 11]. Имеются также сообщения, что на фоне соблюдения АГД гипоспленизм уменьшается и риск развития сепсиса снижается [12].

У наблюдаемой нами пациентки ЦК предшествовали несоблюдение АГД и перенесенная инфекция. Криз проявился СНВ 3-й степени тяжести и тяжелой коагулопатией. Атрофия ворсинок с нарушением целостности СОТК явилась входными воротами для развития энтерогенного сепсиса. Интенсивная терапия с учетом всех особенностей заболевания привела к быстрому купированию симптомов.

Клинические критерии ЦК включают острое начало, быстрое снижение массы тела, прогрессирование кишечных симптомов, связанных с целиакией, требующих госпитализации и парентерального питания, а также тяжелое обезвоживание, гемодинамическую нестабильность и/или ортостатическую гипотензию, неврологические нарушения, повышение креатинина, метаболический ацидоз (pH < 7,35), альбумин < 30,0 г/л; гипер/гипонатриемию, гипокальциемию, гипокалиемию или гипомагниемию [2–6]. Механизм развития ЦК остается не до конца ясным. Описанные триггерные факторы включают: хирургическое вмешательство, беременность, иммуносупрессивную терапию, инфекции, несоблюдение АГД [5]. Предполагаемый механизм включает сочетание тяжелого воспаления слизистой оболочки, с активацией иммунной системы. Одним из симптомов ЦК является коагулопатия, которая развивается из-за тяжелой мальабсорбции витамина К в тонком кишечнике, что приводит к нарушению активации витамин К-зависимых факторов свертывания крови, таких как фактор II, VII, IX и X [13]. Бессимптомная легкая коагулопатия относительно часто встречается при целиакии. Исследование показало, что у 18,5% пациентов с целиакией МНО превышало 1,4 [14]. Тяжелая коагулопатия с клиническими признаками кровотечения или тромбозами наблюдается крайне редко [15].

Основу лечения ЦК составляют АГД, интенсивная патогенетическая терапия СНВ и его осложнений, при отсутствии противопоказаний – кортикостероиды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГД – аглютиновая диета
 ДВС-синдром – синдром диссеминированного
 внутрисосудистого свертывания
 МНО – международное нормализованное отношение
 СНВ – синдром нарушенного всасывания

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
 СРБ – С-реактивный белок
 ЦК – целиачный криз
 Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 Russian)].
2. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is rare but a serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(7):587-90. DOI:10.1016/j.cgh.2010.04.009/
3. da Becker CSC, da Silva MCA, D'Incao RB, et al. Celiac crisis and hemorrhagic diathesis in an adult. *Scientia Medica.* 2014;24(3):284-7. DOI:10.15448/1980-6108.2014.3.16890
4. Bul V, Sleesman B, Boulay B. Celiac disease presenting as profound diarrhea and weight loss – A celiac crisis. *Am J Case Rep.* 2016;17:559-61. DOI:10.12659/ajcr.898004/
5. Mrad RA, Ghaddara HA, Green PH, et al. Celiac crisis in a 64-year-old woman: An unusual cause of severe diarrhea, acidosis, and malabsorption. *ACG Case Rep J.* 2015;2(2):95-7. DOI:10.14309/crj.2015.16
6. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability mucosa immune gene expression in two gluten-associated conditions: coeliac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23. DOI:10.1186/1741-7015-9-23
7. Быкова С.В., Парфенов А.И., Тетруашвили Н.К., и др. Распространенность глютеновчувствительной целиакии у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Терапевтический архив.* 2012;83(2):31-5 [Bykova SV, Parfenov AI, Tetruashvili NK, et al. Prevalence of celiac disease in women with reproductive disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2012;83(2):31-5 (in Russian)].
8. Forrest E, Wong M, Sharma S. Coeliac crisis, a rare profound presentation: a case report. *BMC. Gastroenterol.* 2019;18:59. DOI:10.1186/s12876-018-0784-0
9. Lodhi MU, Stammann T, Kuzel AR, et al. Coeliac disease and concomitant conditions: a case-based review. *Cureus.* 2018;10(2):2143. DOI:10.7759/cureus.2143
10. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки: клиника, диагностика, лечение. М., 2014 [Krumms LM, Sabelnikova EA. Chronic diseases of the small intestine: clinical picture, diagnosis, treatment. Moscow, 2014 (in Russian)].
11. Sebatino AD, Brunetti L, Maffe GC, et al. Is it worth investigating splenic function in with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2313-8. DOI:10.3748/wjg.v19.i15.2313
12. Corraza GR, Frissone M, Vaira D, Casbarrini G. Effect gluten free diet on splenic hypofunction of adult coeliac disease. *Gut.* 1983;24:2313-8. DOI:10.1136/gut.24.3.228
13. Chen CS, Cumbler EU, Triebeling AT. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. *J Gen Intern Med.* 2007;22(11):1608-12. DOI:10.1007/s11606-007-0297-y
14. Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(2):219-23. DOI:10.1097/00042737-200402000-00016
15. Gonzalez JJ, Elgama M, Mishra S, Adekolujo OS. Severe Coagulopathy as a Rare Feature of Celiac Crisis in a Patient Previously Diagnosed with Celiac Disease. *Am J Case Rep.* 2019;20:290-3. DOI:10.12659/AJCR.913731

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19

О.А. Громова^{✉1,2}, И.Ю. Торшин^{1,2}, А.Г. Чучалин³, Е.Н. Кожевникова⁴, С.И. Малявская²

¹ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Аннотация

Сниженная обеспеченность микронутриентом витамином D приводит к более тяжелому течению коронавирусной инфекции (COVID-19). Недостаточность витамина D сочетается с понижением врожденного противовирусного иммунитета и избыточным воспалением. Дотации витамина D стимулируют синтез антибактериальных пептидов, они важны для ослабления цитокинового шторма, снижения избыточного острого и хронического воспаления, а также для компенсации хронических коморбидных патологий. Активные формы витамина D (альфакальцидол и др.) приобретают особое значение для компенсации недостаточности витамина D у пожилых пациентов, а также лиц с эндокринно-иммунной дисфункцией, саркопенией, хронической почечной недостаточностью (при которой нарушается метаболизм витамина D в почках).

Ключевые слова: COVID-19, противовирусный иммунитет, микронутриенты, альфакальцидол

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Кожевникова Е.Н., Малявская С.И. Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 948–953. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200918

REVIEW

Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19

Olga A. Gromova^{✉1,2}, Ivan Iu. Torshin^{1,2}, Alexander G. Chuchalin³, Elena N. Kozhevnikova⁴, Svetlana I. Malyavskaya²

¹Computer Science and Control, Moscow, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Abstract

A reduced supply of micronutrient vitamin D leads to a more severe course of coronavirus infection (COVID-19). Vitamin D deficiency is combined with a decrease in innate antiviral immunity and excess of inflammation. Vitamin D supplementation stimulates the synthesis of antibacterial peptides and is important for weakening the cytokine storm, reducing excessive acute and chronic inflammation, and also for compensating for chronic comorbid pathologies. Active forms of vitamin D (alfacalcidol, etc.) are of particular importance for compensating for vitamin D deficiency in elderly patients, endocrine-immune dysfunction, sarcopenia, chronic renal failure (in which the metabolism of vitamin D in the kidneys is disturbed).

Keywords: COVID-19, antiviral immunity, micronutrients, alfacalcidol

For citation: Gromova OA, Torshin Iu, Chuchalin AG, Kozhevnikova EN, Malyavskaya SI. Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 948–953. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200918

Информация об авторах / Information about the authors

✉Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, вед. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ВО СГМУ. Тел.: +7(916)108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, вед. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», пульмонолог. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Кожевникова Елена Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., и.о. рук. научно-аналитического отд. ФГБНУ НИИОПП. ORCID: 0000-0002-5965-5592

Малявская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-2521-0824

✉Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Iu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Elena N. Kozhevnikova. ORCID: 0000-0002-5965-5592

Svetlana I. Malyavskaya. ORCID: 0000-0003-2521-0824

Введение

Инфекция COVID-19 протекает тяжелее при нарушениях профиля свертываемости крови [1], на фоне воспаления (интерлейкин – IL-6, С-реактивный белок – СРБ, ферритин, IL-2R, IL-6, фактор некроза опухоли α – ФНО- α) [2], лимфопении, ожирения, лактатацидоза [3], артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2-го типа, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии, поражений печени [4]. И наоборот, острое воспаление, провоцируемое вирусом SARS-CoV-2, стимулирует развитие полиорганной патологии [5].

Перечисленные хронические патологии и избыточное острое воспаление при COVID-19, приводящее к повреждению органов, ассоциированы с недостаточностью витамина D. Повышение обеспеченности витамином D способствует снижению маркеров воспаления и профилактике СД 2-го типа, ИБС, АГ [6]. Дефицит витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл] ассоциирован с 4-кратным риском смертности пациентов с коронавирусной инфекцией [7]. Достаточные уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ (более 30 нг/мл), наоборот, снижают риск тяжелого течения COVID-19 [8], риск поступления пациентов с пневмонией в реанимацию (в 3 раза) и риск перевода таких лиц на искусственную вентиляцию легких (в 11 раз) [9].

Систематический компьютерный анализ массива публикаций имеющейся научной литературы по коронавирусам позволил получить «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19, включающей 49 молекулярных механизмов. Анализ полученной «карты» указал на существование двух четко отделяемых кластеров молекулярных механизмов, связанных с:

- 1) формированием цитокинового шторма;
- 2) патофизиологией коморбидных состояний.

Проведенный анализ указал на взаимосвязь молекулярных механизмов патогенеза COVID-19 с недостаточной обеспеченностью организма пациента определенными микронутриентами (цинк, магний, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фолаты, витамины А, РР, В₁, С) и в том числе витамином D [10].

Следует подчеркнуть, что наличие полиорганной патологии при COVID-19 может нарушать метаболизм витамина D. В норме основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках (рис. 1). Витамин D поступает в организм в виде провитамина холекальциферола, который также может частично синтезироваться в коже под действием ультрафиолетового облучения (УФО) спектра В. В печени холекальциферол (витамин D₃) гидроксилируется посредством 25-гидроксилазы и превращается в 25-окси-холекальциферол [$25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцитриол]. В почках витамин $25(\text{OH})\text{D}_3$ трансформируется посредством 1 α -гидролазы в наиболее активный витамин D – 1,25-дигидрокси-холекальциферол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол]. В крови кальцитриол переносится посредством витамин D-связывающего белка VDBP. Биологическое воздействие витамина D происходит через связывание активных форм витамина с рецептором витамина D (VDR) в различных тканях. Рецептор витамина D является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию нескольких тысяч генов, в частности генов, кодирующих белки гомеостаза кальция и фосфора [6]. Заметим, что альфакальцидол в составе препарата Альфа D₃ не требует активации в почках. Поэтому отмеченные при COVID-19 поражения почек не будут влиять на метаболизм альфакальцидола в той степени, в которой они влияют на метаболизм холекальциферола.

Компенсация недостаточности витамина D (в том числе посредством использования таких активных форм витамина, как альфакальцидол) важна для активации интерферон-

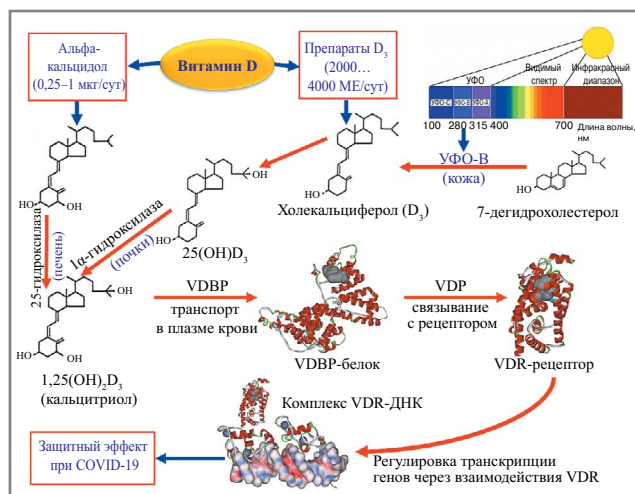


Рис. 1. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека.

Fig. 1. Molecular mechanisms of the effect of vitamin D on human physiology.

зависимого противовирусного иммунитета, профилактики цитокинового шторма и снижения воспаления при наличии у пациента хронических коморбидных патологий.

Витамин D и врожденный иммунитет против коронавирусов

Витамин D – важнейший регулятор иммунитета [11], в том числе против РНК-вирусов [12], к которым относятся и коронавирусы. Метаанализ подтвердил, что дотации витамина D облегчают течение гриппа и других вирусных инфекций респираторного тракта у пациентов разного возраста [13]. Кроме того, витамин D стимулирует синтез антибактериальных (антимикробных) пептидов (АМП) [14]. АМП участвуют не только в разрушении бактериальных патогенов, но и в регуляции апоптоза и ранозаживления. В разных тканях человека найдено более 100 АМП. Витамин D стимулирует экспрессию таких АМП, как кателицидины и дефенсины [15].

Активная форма витамина D₃, кальцитриол, способствует синтезу АМП, снижению уровней провоспалительных цитокинов IL-6, ФНО- α , CXCL8, CXCL10 [16]. Наличие рецепторов типа VDR в моноцитах, макрофагах, В- и Т-лимфоцитах указывает на то, что активные формы витамина D₃ необходимы для нормального функционирования клеток иммунной системы [17].

Полногеномный системно-биологический анализ рецептора VDR показал, что 155 белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором витамина D, участвуют в поддержке систем противовирусного иммунитета. В частности, 19 из 155 генов/белков имеют непосредственное отношение к защите от одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. Активные формы витамина D стимулируют экспрессию генов, кодирующих белки интерфероновой защиты (IFIT1/3/5, IRF1/7/9, ISG20, TRIM22/38/56 и др.), цинковые пальцы, участвующие в торможении репликации вирионов (ZNF175 и др.) и 2'-5'-олигоденилатсинтез OAS1/2, необходимых для разрушения вирусной РНК [10].

Активные формы витамина D₃ могут непосредственно активировать системы клеточного иммунитета. Например, альфакальцидол увеличивал экспрессию CD14 ($p < 0,01$) и снижал экспрессию толл-рецептора TLR2 в культуре моноцитов, выделенных из периферической крови здоровых доноров

Кроме того, активные формы витамина D способствовали снижению экспрессии и других генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL6, CCL8, TNFSF10, рецептор фактора роста тучных клеток – KIT) и повышению экспрессии генов антиоксидантной защиты (гемоксигеназа-1 – HMOX1, эпоксидгидролаза-2 – EPHX2), белков микронутриентного гомеостаза (рецептор фолатов 3 – FOLR3, активатор рецептора ретиноидов – RARRES2, транспортный белок транскобаламин-2 – TCN2, флавинредуктаза – BLVRB), рецептора инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 (IGF1R), фактора роста нервов (NGF), нейротрофического TrkC-рецептора NT-3 (NTRK3) и др. Активация экспрессии этих генов и соответствующих белков наряду с противовоспалительными эффектами активных форм витамина D способствуют снижению характерной для COVID-19 полиорганной патологии.

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают противовоспалительные эффекты активных форм витамина D. В эксперименте у крыс с моделью ишемии/реперфузии почек прием альфакальцидола (7 дней) перед воспроизведением модели снижал уровни NF- κ B, IL-18 и активацию нейтрофилов, тем самым защищая почки от ишемических повреждений [24].

В эксперименте на мышках альфакальцидол в сочетании с дексаметазоном снижал фиброз легких (который, в случае COVID-19, стимулируется цитокиновым штормом). Отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, ФНО- α , количества клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Гистология легких показала снижение альвеолярного воспаления и отложений фибрина по сравнению с контролем [25].

Показано влияние альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 90 дней) на маркеры воспаления и популяции Т-клеток у пожилых пациентов старше 60 лет ($n=110$). Альфакальцидол снижал соотношение IL6/IL10 ($p=0,008$), увеличивал соотношение CD4/CD8 (от $2,68\pm 2,45$ до $3,2\pm 2,9$; $p=0,001$) и уменьшал процент провоспалительных CD8+/CD28- Т-клеток (от $5,1\pm 3,9$ до $2,5\pm 1,5\%$, $p<0,001$). Таким образом, альфакальцидол действует как противовоспалительное средство за счет снижения соотношения IL6/IL10 и улучшает клеточный иммунитет за счет увеличения соотношения CD4/CD8 и уменьшения субпопуляции провоспалительных лимфоцитов CD8+/CD28- [26].

Хронические патологии и дефицит витамина D

Цитируемые ранее публикации по COVID-19 показывают, что наиболее тяжелое течение инфекции наблюдается у пациентов с анамнезом, отягощенным хроническими коморбидными патологиями. Недостаточность витамина D является одним из важнейших факторов риска СД, тромбозов, ИБС, АГ и заболеваний почек, остеоартрита, нарушений иммунитета и др. [6]. Поэтому недостаточность витамина D отрицательно скажется на полиорганной патологии, ассоциированной с COVID-19: дисфункцией печени и почек [27], прокоагулянтными нарушениями свертывания крови [28], поражениями легких и/или бронхов [29] и др.

Восполнение недостаточности витамина D посредством активных витаминов будет способствовать и компенсации перечисленных хронических патологий, тормозить формирование полиорганной дисфункции, вызванной коронавирусной инфекцией. Например, дотации альфакальцидола (1 мкг/сут, 4 мес) улучшили функцию легких и снизили тяжесть течения астмы у взрослых ($n=115$), значительно увеличив объем форсированного выдоха в 1-ю секунду и форсированную

жизненную емкость легких ($p<0,001$). Важно подчеркнуть, что данные эффекты альфакальцидола наблюдались даже при отсутствии у пациента недостаточности витамина D [30].

Антидиабетические эффекты альфакальцидола показаны на модели стрептозотоцинового диабета у крыс: отмечены улучшение параметров гомеостаза глюкозы и липидного профиля ($p<0,001$), подавление экспрессии транскрипционного фактора SREBP-1 (синтез холестерина) в печени и жировой ткани ($p<0,001$) [31].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 3,6 мес) показало сохранение функции β -клеток у детей 8–15 лет с недавним стартом СД 1-го типа (менее 8 нед, $n=54$). При приеме альфакальцидола концентрация С-пептид натощак была выше, а необходимая суточная доза инсулина – достоверно ниже по сравнению с контролем ($p=0,001$) [32].

Лечение альфакальцидолом (1 мкг/сут, 8 нед) снижало хроническое воспаление при ожирении ($n=94$). Процент жира, уровни паратгормона и провоспалительного IL-6 были значительно снижены, а уровни IL-10 значительно увеличены в группе альфакальцидола по сравнению с контролем. Относительная экспрессия VDR, рецептора PPAR- γ (активирует метаболизм сахара) и гена-коактиватора рецептора PPAR (PPARGC1A) значительно увеличена в группе альфакальцидола, так что наблюдалась значимая положительная корреляция между $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови и экспрессией гена *PPARGC1A* [33].

Альфакальцидол часто используется при хронической болезни почек (ХБП) [34]. ХБП провоцирует нарушения костного и минерального обмена, способствует формированию остеопении, остеопороза, адинамической болезни костей, усилению сосудистой и эктопической кальцификации (вследствие отрицательного баланса кальция). На фоне компенсации недостаточности витамина D воспаление при хронической почечной патологии снижается [35]. Профиль воспаления и выраженность боли снижаются на фоне лечения альфакальцидолом [36]. Более быстрое купирование боли у пожилых пациентов с выраженными проявлениями остеопороза и болевого синдрома отмечено при использовании активной формы витамина D – альфакальцидола альфакальцидол + алендронат – по сравнению с использованием 1000 МЕ/сут холекальциферола + 1000 мг/сут кальция + алендроната [37, 38].

Лечение альфакальцидолом необходимо потому, что 1-гидроксирование витамина D_3 в почках значительно замедляется при патологии (см. рис. 1) [35]. Альфакальцидол снижал на 12% 24-часовую альбуминурию у пациентов с ХБП IV стадии ($n=59$) [39].

Альфакальцидол (Альфа D_3) относится к лекарственным препаратам, выпускается в форме мягких желатиновых капсул, содержащих масляный раствор, в дозировке 0,25, 0,5 и 1 мкг. Диапазон дозирования позволяет персонализированно подбирать дозу препарата Альфа D_3 для лечения. Капсулы Альфа D_3 принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. Длительность курса лечения определяется индивидуально*.

Заключение

Витамин D и его активные метаболиты способствуют снижению острого и хронического воспаления, что

*Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств, инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер: ЛСР-007813/10-100810. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_161.htm. Ссылка активна на: 02.04.2021.

предупреждает риск цитокинового шторма при COVID-19; частичной компенсации коморбидных патологий, отягчающих течение COVID-19; поддержке систем врожденного иммунитета против всех РНК-вирусов (IFIT1, IFIT3, IRF1, IRF3, ISG15, ISG20, MX1, MX2, OAS1, OAS2 и др.). Сопоставление результатов протеомного исследования пациентов с COVID-19 с результатами хемотранскриптомного исследования активных форм витамина D показало, что активные формы витамина D подавляют экспрессию генов, уровни белков которых повышаются при прогрессии COVID-19 (прежде всего вследствие гиперстимуляции провоспалительных реакций).

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают противовоспалительные эффекты активных форм витамина D. Витамин D препятствует избыточной активации фактора NF-κB толл-рецептором TLR3, что устраняет одну

из важных предпосылок для формирования цитокинового шторма. Клинико-эпидемиологические данные показывают, что устранение недостаточности витамина D [т.е. достижение уровней $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл] снижает риск тяжелого течения COVID-19. По совокупности приведенных результатов исследований можно утверждать, что витамин D оказывает патогенетическое действие на COVID-19. Следует подчеркнуть, что у пожилых пациентов и лиц с нарушениями функции почек для компенсации недостаточности витамина D рекомендуется применение альфакальцидола в минимальных дозах 0,25 мкг/сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АМП – антибактериальный (антимикробный) пептид
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФР – инсулиноподобный фактор роста
СД – сахарный диабет

УФО – ультрафиолетовое облучение
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
IL – интерлейкин
ММР – матричная металлопротеиназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1116-20. DOI:10.1515/ccm-2020-0188
- Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769-77. DOI:10.1093/cid/ciaa272
- Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(0):E004. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-40. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Под ред. А.Г. Чучалина. Микронутриенты против коронавирусов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Torshin IYu, Gromova OA. Ed. AG Chuchalin. Micronutrients against coronaviruses. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы, 2-е изд., перераб. и доп. (ред. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. Paradigm shift, 2nd ed., Revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Serum $25(\text{OH})\text{D}$ Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):381-8. DOI:10.1093/ajcp/aqaa252. PMID: 33236114
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum $25\text{-hydroxyvitamin D}$ at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239799. DOI:10.1371/journal.pone.0239799
- Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, et al. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *J Pediatr*. 2017;187:323-7. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.04.061
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132-45 [Gromova OA, Torshin IYu, Gabdulina GK. COVID-19 pandemic: protective role of vitamin D. *Farmakoekonomika. Modern Pharma-*
- coeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):132-45 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044
- Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97. DOI:10.1016/j.jaut.2017.07.007
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194-200. DOI:10.1016/j.jcv.2010.12.006
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):300-3. DOI:10.4103/0976-500X.103685
- Grant WB, Goldstein M, Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395-6; discussion 1397. DOI:10.1258/ebm.2010.010c01
- Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(5):545-94. DOI:10.3390/ph7050545
- Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1061-94. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.010
- Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:52-67. DOI:10.1016/j.mce.2017.04.018
- Scherberich JE, Kellermeyer M, Ried C, Hartinger A. 1- α -calci-dol modulates major human monocyte antigens and toll-like receptors TLR 2 and TLR4 in vitro. *Eur J Med Res*. 2005;10(4):179-82. PMID: 15946915
- Huraib S, Tanimu D, Abu-Romeh S, et al. Effect of intravenous alfacalcidol on lymphocyte phenotyping in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):1036-40. DOI:10.1016/s0272-6386(98)70080-0
- Zold E, Szodoray P, Nakken B, et al. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev*. 2011;10(3):155-62. DOI:10.1016/j.autrev.2010.09.018
- Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, et al. Efficacy of Alfacalcidol on PEG-IFN/Ribavirin combination therapy for elderly patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepat Mon*. 2013;13(12):e14872. DOI:10.5812/hepatmon.14872
- Su Y, Chen D, Yuan D, et al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19. *Cell*. 2020;183(6):1479-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.037

23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е., и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;2:35-51 [Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, et al. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;2:35-51 (in Russian)]. DOI:10.24411/2587-7836-2018-10013
24. Ali RM, Al-Shorbagy MY, Helmy MW, El-Abhar HS. Role of Wnt4/ β -catenin, Ang II/TGF β , ACE2, NF- κ B, and IL-18 in attenuating renal ischemia/reperfusion-induced injury in rats treated with Vit D and pioglitazone. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:68-76. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.04.032
25. Yang X, Wu L, Li G, et al. Alphacalcidol combined with dexamethasone for reducing pulmonary fibrosis in mice and its mechanism. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2017;33(4):488491. PMID: 28395719
26. Rizka A, Setiati S, Harimurti K, et al. Effect of Alfalcidol on inflammatory markers and T cell subsets in elderly with frailty syndrome: a double blind randomized controlled trial. *Acta Med Indones*. 2018;50(3):215-21. PMID: 30333271
27. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):148-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. DOI:10.1111/jth.14768
29. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017
30. Ali AM, Selim S, Abbassi MM, Sabry NA. Effect of alfalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: a randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):557-63. DOI:10.1016/j.anai.2017.02.014
31. Abdel-Rehim WM, El-Tahan RA, El-Tarawy MA, et al. The possible antidiabetic effects of vitamin D receptors agonist in rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2019;450(1-2):105-12. DOI:10.1007/s11010-018-3377-x
32. Ataie-Jafari A, Loke SC, Rahmat AB, et al. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin Nutr*. 2013;32(6):911-7. DOI:10.1016/j.clnu.2013.01.012
33. Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Keshavarz SA, et al. Insulin resistance via modification of PGC1 α function identifying a possible preventive role of vitamin D analogues in chronic inflammatory state of obesity. A double blind clinical trial study. *Minerva Med*. 2014;105(1):63-78. PMID: 24572452
34. Ureña-Torres PA, Cozzolino M, Bover J. Utilization of alfalcidol and active vitamin D analogs in chronic kidney disease. *Nephrol Ther*. 2018;14(4):189-200. DOI:10.1016/j.nephro.2017.03.003
35. Zand L, Kumar R. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogues in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):983-1007. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.008
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., и др. Ноцицепция: роли витамина D. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):145-53 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):145-53 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-145-153
37. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int*. 2007;27(5):425-34. DOI:10.1007/s00296-006-0288-z
38. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):637-43. DOI:10.1007/s00296-012-2429-x
39. Jørgensen HS, Winther S, Povlsen JV, Ivarsen P. Effect of vitamin-D analogue on albuminuria in patients with non-dialysed chronic kidney disease stage 4-5: a retrospective single center study. *BMC Nephrol*. 2012;13:102. DOI:10.1186/1471-2369-13-102

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы

Д.Н. Андреев^{✉1}, Ю.А. Кучерявый²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия

Аннотация

В настоящее время глобальная распространенность ожирения среди взрослого населения мира составляет около 650 млн человек, что позволяет рассматривать данное хроническое заболевание обмена веществ как неинфекционную пандемию XXI в. Доказано, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, при этом механизмы этих связей крайне гетерогенны и мультифакториальны. Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожирении приводят к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, 6, 8, фактор некроза опухоли α), С-реактивного белка, свободных жирных кислот, а также активных форм кислорода (супероксидные радикалы, H_2O_2). Все перечисленное индуцирует развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, а также инсулинорезистентности. Помимо этого, пептиды, секретируемые адипоцитами (адипонектин, лептин, несфатин-1 и апелин), способны модулировать моторику желудочно-кишечного тракта, действуя как центрально, так и периферически. Наблюдаемые у пациентов с ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к сокращению продукции короткоцепочечных жирных кислот и росту проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток. Многочисленными исследованиями продемонстрирована ассоциация ожирения с заболеваниями пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, нарушения моторики пищевода), желудка (функциональная диспепсия, рак желудка), желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря), поджелудочной железы (острый панкреатит, рак поджелудочной железы), печени (неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома), кишечника (дивертикулярная болезнь, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак).

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, желчнокаменная болезнь, острый панкреатит, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, дивертикулярная болезнь, колоректальный рак

Для цитирования: Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 954–962. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200983

REVIEW

Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system

Dmitry N. Andreev^{✉1}, Yury A. Kucheryavyy²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Russia

Abstract

Currently, the global prevalence of obesity among the world's adult population is about 650 million people, which makes it possible to consider this chronic metabolic disease as a non-infectious pandemic of the 21st century. It has been proven that obesity is associated with several gastroenterological diseases, while the mechanisms of these associations are extremely heterogeneous and multifactorial. Hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in obesity lead to a change in the profile of adipokine production (a decrease in adiponectin, an increase in leptin), an increase in the production of pro-inflammatory cytokines (interleukin-1, 6, 8, tumor necrosis factor α), C-reactive protein, free fatty acids, as well as active forms of oxygen (superoxide radicals, H_2O_2). All the above induces the development of chronic slowly progressive inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. In addition, peptides secreted by adipocytes (adiponectin, leptin, nesfatin-1 and apelin) can modulate gastrointestinal motility, acting both centrally and peripherally. The qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota observed in obese patients (increased *Firmicutes* and decreased *Bacteroidetes*) lead to a decrease in the production of short-chain fatty acids and an increase in the intestinal permeability due to disruption of intercellular tight junctions, which leads to increased translocation of bacteria and endotoxins into the systemic circulation. Numerous studies have demonstrated the association of obesity with diseases of the esophagus (gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, esophageal motility disorders), stomach (functional dyspepsia, stomach cancer), gallbladder (cholelithiasis, gallbladder cancer), pancreas (acute pancreatitis, pancreatic cancer), liver (non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma), intestine (diverticular disease, irritable bowel syndrome, colorectal cancer).

Keywords: obesity, overweight, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, gallstone disease, acute pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, diverticular disease, colorectal cancer

For citation: Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 954–962. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200983

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yury A. Kucheryavyy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Введение

Согласно современным представлениям ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения [1–3].

Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии [3, 4]. С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. около 13% лиц в возрасте от 18 лет страдали ожирением (11% мужчин и 15% женщин), что составляет более 650 млн человек. На эпидемиологическом уровне частота ожирения выше в развитых странах Европы, Северной Америки и Океании, тогда как наиболее низкие показатели отмечаются в странах Южной Азии и Африки к югу от Сахары (рис. 1). В Российской Федерации ожирение регистрируется у 23,1% населения, что составляет более 33 млн человек [6]. Важно отметить, что начавшаяся в конце 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 может являться катализатором роста доли лиц с избыточной массой тела и ожирением, что обусловлено повсеместным введением карантинных мер, локдауна, самоизоляции и ассоциированным с этими факторами снижением физической активности населения [7–9].

Повышение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует со смертностью в популяции [2, 4, 5]. Согласно крупнейшему метаанализу, обобщившему результаты 97 исследований, ожирение является неблагоприятным прогностическим признаком смертельных исходов (отношение шансов – ОШ 1,18, 95% доверительный интервал – ДИ 1,12–1,25) [10]. В 2017 г. около 8% смертей во всем мире ассоциированы с ожирением. Глобальный средний уровень преждевременной смертности от ожирения составляет 60 случаев на 100 тыс. населения [11].

Ожирение как неотъемлемый компонент метаболического синдрома является актуальной проблемой современной медицины, так как несет в себе мультитаргетные риски различной патологии, что подтверждается многочисленными исследованиями [12–14]. На сегодняшний день доказано, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний гастроэнтерологического профиля, при этом механизмы этих связей крайне гетерогенны и мультифакториальны [15–18]. Гипертрофия и гиперплазия адипоцитов при ожирении приводят к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов [интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , С-реактивного белка, свободных жирных кислот – СЖК, а также активных форм кислорода (супероксидные радикалы, H_2O_2)] [19–21]. Все перечисленное индуцирует развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, а также инсулинорезистентности (ИР) [20–22]. Помимо этого, пептиды, секретируемые адипоцитами (адипонектин, лептин, несфатин-1 и апелин), способны модулировать моторику желудочно-кишечного тракта, действуя как центрально, так и периферически [23]. Наблюдаемые у пациентов с ожирением качественные и количественные изменения микробиоты кишечника (повышение *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*) приводят к сокращению продукции коротко-

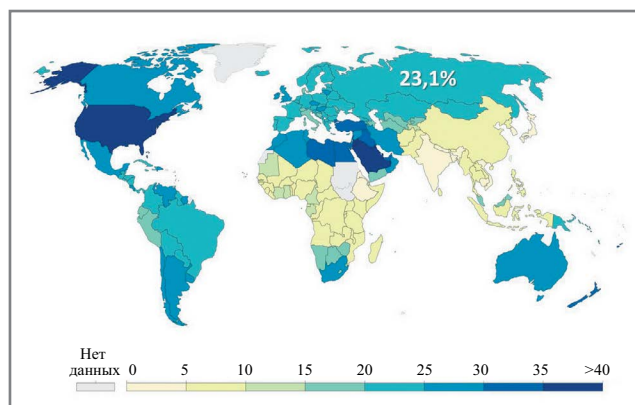


Рис. 1. Распространенность ожирения в мире (%) [6].

Fig. 1. Global prevalence of obesity (%) [6].

цепочечных жирных кислот и росту проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что ведет к повышенной транслокации бактерий и эндотоксинов в системный кровоток [17, 24, 25].

Заболевания пищевода

Избыточная масса тела и ожирение являются доказанными факторами риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений, таких как пищевод Баррета (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АКП) [3, 15, 17, 26]. Этот тренд неоднократно демонстрировался популяционными данными в разных регионах мира [26–28]. В метаанализе, включившем в себя 9 исследований, продемонстрировано, что достоверными предикторами развития ГЭРБ являлись избыточная масса тела (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,16–1,77) и ожирение (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,46–2,57) [29]. В другом метаанализе выявлено существенное повышение риска развития эрозивной формы ГЭРБ у больных с ожирением (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,51–2,31) [30]. Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м² (6,64%, 95% ДИ 3,40–110,82%), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м² (22,63%, 95% ДИ 17,33–128,41%) [28]. Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском ПБ (суммарное ОШ 1,98, 95% ДИ 1,52–2,57) и АКП (суммарное ОШ 2,51, 95% ДИ 1,54–4,06) [30].

Избыточная масса тела и ожирение являются ведущими независимыми факторами риска развития ГЭРБ, повышая внутрибрюшное давление и способствуя развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [3, 26]. Исследования с применением рН-импедансометрии демонстрируют, что частота возникновения кислых и некислых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ [31, 32]. Существует целый спектр патофизиологических изменений, ассоциированных с повышенным риском ГЭРБ у лиц с ожирением, включая гипосаливацию, нарушение моторики пищевода, повышение трансдиафрагмального градиента давления, учащение спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (рис. 2) [33].

Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с ИР и гиперинсулинемией, которые являются общеизвестными факторами риска различных неоплазий человека [2, 3, 18, 34]. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов, ассоциированных с риском развития ПБ и формированием АКП [3, 26, 34–36].

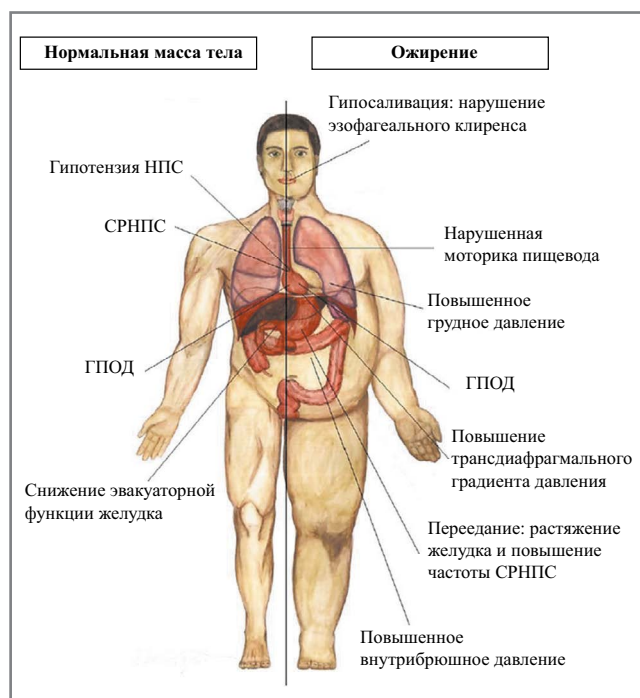


Рис. 2. Патофизиологические механизмы ГЭРБ у пациентов с ожирением [33].

Примечание. НПС – нижний пищеводный сфинктер, СРНПС – спонтанные расслабления нижнего пищеводного сфинктера, ГПОД – грыжа пищеводного отдела диафрагмы.

Fig. 2. Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease in obese patients [33].

Последний метаанализ S. Xie и соавт. (2020 г.) продемонстрировал, что факторами риска ПБ становятся высокие циркулирующие уровни лептина (ОШ 1,68, 95% ДИ 0,95–2,97) и инсулина (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,06–2,00), тогда как факторами риска АКП – высокие уровни С-реактивного белка (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,28–3,31), а также ИЛ-6 (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,03–2,19) [36].

Ожирение является фактором риска моторных нарушений пищевода [16, 23]. Время эзофагеального транзита у пациентов с ожирением значительно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [16, 26]. В недавнем популяционном исследовании симптомы дисфагии чаще встречались у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,04–1,43) [37]. В двух других исследованиях аномальные манометрические данные при изучении моторики пищевода регистрировались у 41–50% пациентов с ожирением [38, 39]. Недавний метаанализ G. Wahba и M. Bouin (2020 г.) продемонстрировал, что гиперсократимость пищевода (так называемый пищевод Jackhammer) значительно чаще выявляется у пациентов с морбидным ожирением (в сравнении с общей популяцией) с частотой 5,18% (95% ДИ 1,76–14,3%) [40].

Болезни желудка

При ожирении изменяются нейрогуморальная регуляция и моторика желудка, однако остается до конца неясным, являются эти нарушения причиной или следствием ожирения [16]. Сцинтиграфические исследования и однофотонная эмиссионная компьютерная томография демонстрируют, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрируются увеличение

объема желудка натощак и ускорение эвакуаторной функции органа [41]. В ретроспективном исследовании J. Jung и соавт. (2016 г.) при проведении многофакторного анализа показано, что висцеральное ожирение – независимый фактор риска функциональной диспепсии [42]. В недавнем когортном исследовании R. Tambucci и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции, продемонстрировано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще регистрировались при функциональной диспепсии (23,33% против 6,95%; $p=0,001$) [43]. В единичных исследованиях показана связь ожирения с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка. Так, в исследовании H. Kim и соавт. (2007 г.) независимыми факторами риска эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка являлись избыточная масса тела (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,22–1,40) и ожирение (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,14–1,72) [44].

Ранний метаанализ продемонстрировал, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,06–1,41) [45]. Эти данные подтверждены в метаанализе, обобщившем результаты 16 исследований, продемонстрировавшем, что ожирение связано с повышенным риском рака желудка (ОШ 1,13, 95% ДИ 1,03–1,24) [46]. Другая метааналитическая работа выявила связь кардиального рака желудка с избыточной массой тела (стандартизованное отношение заболеваемости – СОЗ 1,21) и ожирением (СОЗ 1,82) [47].

Заболевания желчного пузыря

Желчнокаменная болезнь является ведущей патологией билиарной системы, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением [1, 3, 16, 17, 48]. В развитых странах это заболевание относится к числу наиболее распространенных патологий пищеварительной системы (желчные камни выявляются у 10–15% населения) [2]. Согласно данным метаанализа у лиц, страдающих ожирением, риск развития желчнокаменной болезни составляет 1,43 (95% ДИ 1,04–1,96) у мужчин и 2,32 (95% ДИ 1,17–4,57) у женщин [49]. Частично связь холелитиаза с ожирением объясняется изменением метаболизма холестерина. Продукция холестерина линейно связана с уровнем жира в теле (например, на 1 кг массы жира в день синтезируется примерно 20 мг дополнительного холестерина). Повышение уровня холестерина, экскретируемого с желчью, увеличивает риск образования холестериновых камней в желчном пузыре [3]. Во время снижения массы тела риск камнеобразования также увеличивается, поскольку выход холестерина из жировой ткани увеличивает его циркуляцию в билиарной системе [16].

Метаанализ W. Tan и соавт. (2015 г.), обобщивший результаты 12 когортных и 8 исследований типа случай–контроль, показал, что риск рака желчного пузыря значительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,04–1,25) и ожирением (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,41–1,73) в сравнении с лицами, у которых диапазон ИМТ находится в пределах нормы. При этом риск рака желчного пузыря у женщин с ожирением выше, чем у мужчин с этим патологическим состоянием (СОЗ 1,67 против 1,42) [50].

Заболевания поджелудочной железы

Ожирение – общепризнанный фактор риска острого панкреатита (ОП) и потенциатор его осложнений [2, 3, 16, 17]. В метаанализе продемонстрировано, что у лиц с ожирением отмечается высокий риск развития тяжелого ОП (относительный риск – ОР 2,20, 95% ДИ 1,82–2,66), локальных осложнений (ОР 2,68, 95% ДИ 2,09–3,43), системных осложнений (ОР 2,14, 95% ДИ 1,42–3,21), а также высокий риск госпитальной смер-

ти (ОР 2,59, 95% ДИ 1,66–4,03) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [51]. Последний метаанализ D. Aune и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 10 проспективных исследований, показал, что увеличение ИМТ на 5 кг/м² ассоциировано с ростом относительного риска ОП на 18% (95% ДИ 1,03–1,35), а увеличение окружности талии на 10 см повышает риск на 36% (95% ДИ 1,29–1,43) [52].

У больных с ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарнозависимый. Однако билиарнозависимый механизм, по всей видимости, не единственный, поскольку у больных с ожирением часто имеются тяжелые нарушения углеводного (сахарный диабет) и жирового обмена (гиперлипидемия) [1, 3, 17]. При этих состояниях включаются самостоятельные патогенетические механизмы поражения поджелудочной железы [3, 53]. Считается, что увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов [3, 15].

Ряд исследований и метаанализов выявили связь между повышенным ИМТ или абдоминальным ожирением с риском возникновения рака поджелудочной железы [54, 55]. Согласно одному из релевантных метаанализов повышение ИМТ на каждые 5 кг/м² увеличивает риск на 10% (95% ДИ 1,07–1,14), тогда как увеличение окружности талии на каждые 10 см повышает риск на 11% (95% ДИ 1,05–1,18) [55].

Заболевания печени

В настоящее время ожирение рассматривается как ведущий фактор риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [56, 57]. Недавний метаанализ J. Liu и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 116 исследований ($n=2\ 667\ 052$), показал, что глобальная распространенность НАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ 46,9–54,4) [58]. Согласно метаанализу L. Li и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного исследования ($n=381\ 655$), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53, 95% ДИ 2,48–5,03) [59]. При этом в другой метааналитической работе F. Lu и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение – фактор риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП (ОШ 3,22, 95% ДИ 2,13–4,87) [60].

Избыточное накопление СЖК в условиях ИР остается основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих НАЖБП [56]. СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели. СЖК также могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза [57]. Данные процессы опосредуют формирование стеатогепатита и последующий прогрессирующий паттерн заболевания (рис. 3) [56, 57]. Важную роль в патогенезе НАЖБП на фоне ожирения отводят повышенной проницаемости кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов, что может служить механизмом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию, играющую роль в промоции воспаления [57, 61].

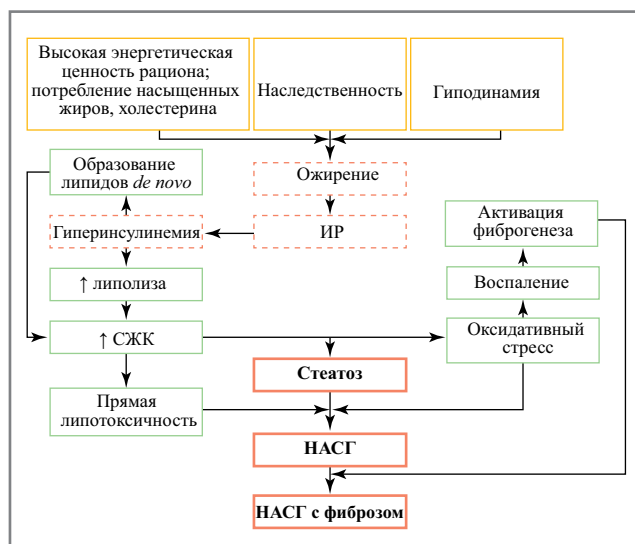


Рис. 3. Концепция патогенеза НАЖБП у лиц с ожирением [56].

Примечание. НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

Fig. 3. The concept of non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis in obese individuals [56].

Ожирение мультиплицирует риск развития терминальных стадий заболеваний печени, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3, 17, 18]. Ранний метаанализ, обобщивший результаты 11 когортных исследований, показал, что риск ГЦК значительно выше у лиц с избыточной массой тела (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,02–1,34) и ожирением (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,51–2,36) [62]. В последней метааналитической работе W. Sohn и соавт. (2021 г.), объединившей результаты 28 когортных исследований ($n=8\ 135\ 906$), также выявлена прямая корреляция между ИМТ и риском развития ГЦК: у лиц с ИМТ > 25 кг/м² (ОШ 1,36, 95% ДИ 1,02–1,81), ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,56–2,01), ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 3,08, 95% ДИ 1,21–7,86) [63].

Заболевания кишечника

На эпидемиологическом уровне показано, что ожирение ассоциировано с рядом заболеваний кишечника [3, 16, 17]. Метаанализ D. Aune и соавт. (2017 г.), обобщивший результаты 6 когортных исследований, показал, что повышение ИМТ на каждые 5 кг/м² увеличивает риск развития дивертикулярной болезни на 28% (95% ДИ 1,18–1,40), а также мультиплицирует риск осложненного течения этого заболевания (ОР 1,20, 95% ДИ 1,04–1,40) и дивертикулита (ОР 1,31, 95% ДИ 1,09–1,56) [64]. Недавний метаанализ J. Rahmani и соавт. (2019 г.) продемонстрировал, что ожирение – значимый фактор риска болезни Крона (ОР 1,42, 95% ДИ 1,18–1,71), тогда как для язвенного колита такая ассоциация не выявлена (ОР 0,96, 95% ДИ 0,80–1,14) [65].

Помимо органических заболеваний кишечника у пациентов с ожирением повышен риск формирования функциональных заболеваний этого органа, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) [66]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, симптоматика, характерная для СРК, достоверно чаще регистрировалась у лиц с ожирением (ОШ 1,58, 95% ДИ 1,05, 2,38) [67]. Аналогичные результаты получены в крупном популяционном исследовании, выполненном в Австралии [68]. Исследование R. Sadik и соавт. (2010 г.) продемонстрировало, что тяжесть симптоматики СРК прямо коррелировала с

ИМТ пациентов [69]. В недавнем когортном исследовании R. Tambucci и соавт. (2019 г.), проведенном на педиатрической популяции, показано, что избыточная масса тела/ожирение достоверно чаще выявлялись при СРК (10,67% против 2,60%; $p=0,024$) [43]. Несколько факторов риска являются общими как для ожирения, так и для СРК, включая особенности диеты (большое количество рафинированных углеводов, низкое содержание пищевых волокон), изменение микробиоты кишечника, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и нарушение моторной активности, что может объяснять данную связь [66, 70, 71].

Несколько систематических обзоров и метаанализов, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали значимую связь между ожирением и колоректальным раком (КРР) [3, 17, 18]. Каждое повышение ИМТ на 5 кг/м² увеличивает риск развития КРР примерно на 18% [72]. Данная ассоциация более выражена у мужчин (ОР, 1,24, 95% ДИ 1,20–1,28), чем у женщин (ОР, 1,09, 95% ДИ 1,04–1,12) [72]. Последний метаанализ D. O'Sullivan и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 20 исследований, показал, что ожирение является независимым предиктором раннего дебюта (до 50 лет) КРР (ОР 1,54, 95% ДИ 1,01–2,35) [73]. Провоспалительные цитокины, по-видимому, играют ключевую роль в канцерогенезе толстой кишки у лиц с ожирением, особенно ИЛ-6, 13 и фактор некроза опухоли α [17, 18].

Принципы лечения ожирения и снижения риска коморбидных патологий пищеварительной системы

Главной целью лечения пациентов с ожирением являются снижение риска развития коморбидной патологии, улучшение качества жизни, а также увеличение ее продолжительности [1, 3, 74]. Для достижения поставленной цели требуется комплексный подход лечебных мероприятий, включающий в себя коррекцию питания, физические нагрузки, а также применение политаргетных препаратов, влияющих на множественные факторы риска ожирения [3].

Первым этапом лечения ожирения является немедикаментозная терапия. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и Общества бариатрических хирургов (ОБХ) по ведению пациентов с ожирением (2020 г.) изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок – основа лечения ожирения, рекомендуется как первый обязательный и постоянный этап лечения ожирения [74]. Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам [75]. Физическая активность рекомендуется как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения массы тела [75, 76]. Всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин/нед [74].

Если снижение массы тела в 5–10% не достигнуто в течение 3 мес, следующим этапом является та же самая базовая тактика в сочетании с медикаментозной терапией (рис. 4) [74]. Согласно клиническим рекомендациям РАЭ/ОБХ (2020 г.) назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [74]. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения рекомендуется проводить спустя 3 мес после начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем на 5% от ис-



Рис. 4. Алгоритм ведения пациента с экзогенно-конституциональным ожирением (клинические рекомендации РАЭ/ОБХ, 2020) [74].

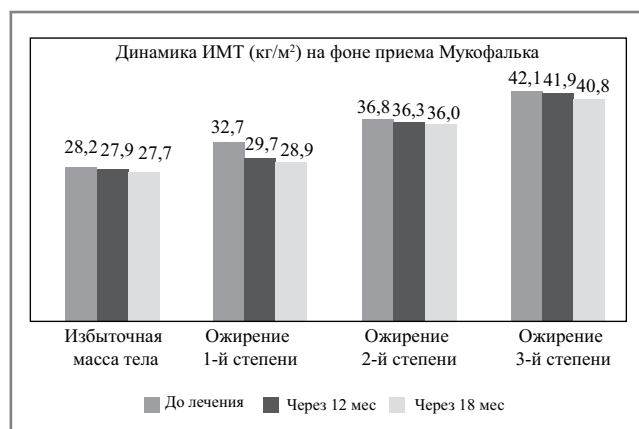
Fig. 4. Algorithm for managing a patient with exogenous constitutional obesity (2020 Russian Association of Endocrinologists/Society for Bariatric Surgeons clinical guidelines) [74].

ходной в течение 3 мес. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид [74–76]. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [74].

В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону цельной диеты и пищевого поведения [3, 77]. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи с меньшим содержанием калорий, но при этом богатой нутриентами. Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20–30 г/сут). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах

Таблица 1. Влияние препарата Мукофальк на снижение массы тела у больных с ожирением [78]**Table 1. The effect of Mucofalk on weight loss in obese patients [78]**

	Среднее изменение ИМТ, %	Пациенты с хорошим результатом (↓ ИМТ>10%), %
Пациенты, принимающие Мукофальк (+ базисное лечение)	-9	47
Пациенты, не принимающие Мукофальк (базисное лечение)	-7	13

**Рис. 5. Снижение массы тела на фоне терапии Мукофальком [79].****Fig. 5. Weight loss under therapy with Mucofalk [79].**

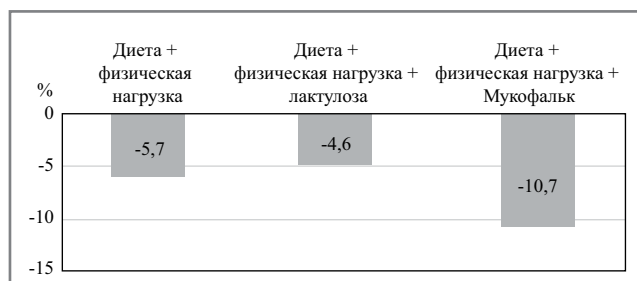
снижения массы тела, так как этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 г псиллиума связывает 40 мл воды, а 1 пакетик Мукофалька – 150–200 мл воды [77].

Мукофальк является источником пищевых волокон, уникальным по своему составу, – пищевые волокна Мукофалька состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает собственный терапевтический эффект [3, 77]:

- фракция А (30%) – фракция, не ферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем);
- гелеформирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи;
- фракция С (15%) – быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи он увеличивает время ее пребывания в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи.

По данным ООО «НИИ диетологии и диетотерапии» (Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела (табл. 1) [78]. Эти данные подтверждены в работе И.А. Комиссаренко и соавт. (2014 г.), показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с 32,7±1,9 до 28,9±0,087 кг/м²), и статистически достоверным уменьшение ИМТ зафиксиро-

**Рис. 6. Относительное снижение массы тела через 6 мес терапии у пациентов с ожирением и функциональными запорами (%) [80].****Fig. 6. Relative weight loss after 6 months of therapy in obese patients with functional constipation (%) [80].**

вано в группе больных, у которых он изначально составлял 30–34,9 кг/м² (рис. 5) [79].

В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и функциональными запорами приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 6) [80].

Важно отметить, что для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции липопротеинов низкой плотности, если они исходно повышены [3, 77]. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного и углеводного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина [80, 81]. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гелеформирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови [77, 80]. Метаанализ R. Gibb и соавт. (2015 г.) показал, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p<0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% [-0,97% (-10,6 ммоль/моль); $p=0,048$] у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Аналогичная тенденция выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выраженным [81]. Последний метаанализ В. Ху и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 77 исследований ($n=4535$), продемонстрировал, что повышенное потребление неперевариваемых ферментируемых углеводов (пищевых волокон) у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствует значительному снижению ИМТ на 0,280 кг/м², массы тела – на 0,501 кг, окружности бедер – на 0,554 см, окружности талии – на 0,649 см, холестерина – на 0,36 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности – на 0,385 ммоль/л [82].

Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с ожирением и метаболическим

синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализует гипопиридемические и гипогликемические свойства. Включение данного препарата в алгоритмы комплексного лечения данной сложной группы больных позволяет снизить риски развития коморбидной патологии и добиться улучшения долгосрочного прогноза. Важно отметить, что Мукофальк сегодня является единственным лекарственным препаратом нерасщелимых пищевых волокон с доказанными плеiotропными эффектами среди прочего разнообразия пищевых добавок, не имеющих статуса лекарственного средства в первую оче-

редь из-за отсутствия доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения. Данный факт – важнейший инструмент в работе практикующего врача для налаживания конструктивного диалога с пациентом, желающим использовать научно обоснованные стратегии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКП – аденокарцинома пищевода
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КРР – колоректальный рак
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОБХ – Общество бариатрических хирургов
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПБ – пищевод Баррета
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
СЖК – свободные жирные кислоты
СОЗ – стандартизованное отношение заболеваемости
СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Ametov AS. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- Kumar RB, Aronne LJ. Obesity. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. USA, Philadelphia, Saunders, 2020.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN. Obesity and Comorbidity: A Guide for Physicians. Moscow, 2016 (in Russian)].
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8
- Haththotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath Upul. Worldwide epidemic of obesity. *Elsevier.* 2020. DOI:10.1016/B978-0-12-817921-5.00001-1
- WHO. Obesity and overweight (2021). Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.05.2021.
- Jia P, Zhang L, Yu W, et al. Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS). *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):695-9. DOI:10.1038/s41366-020-00710-4
- Katsoulis M, Pasea L, Lai AG, et al. Obesity during the COVID-19 pandemic: both cause of high risk and potential effect of lockdown? A population-based electronic health record study. *Public Health.* 2021;191:41-7. DOI:10.1016/j.puhe.2020.12.003
- Senthilingam M. COVID-19 has made the obesity epidemic worse, but failed to ignite enough action. *BMJ.* 2021;372:m411. DOI:10.1136/bmj.n411
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82. DOI:10.1001/jama.2012.113905
- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011;11:101. DOI:10.1186/1471-2458-11-101
- Klatte J, Spherhake J, Gehl A, Püschel K. Obesity – comorbidities and causes of death. *Arch Kriminol.* 2015;236(1-2):31-42. PMID: 26399120
- Schienkiewitz A, Mensink GB, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health.* 2012;12:658. DOI:10.1186/1471-2458-12-658
- Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:42-56. DOI:10.1111/nyas.12385
- Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1656-70. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.052
- Emerenziani S, Guarino MPL, Asensio TLM, et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients.* 2019;12(1):111. DOI:10.3390/nu12010111
- Karczewski J, Begier-Krasińska B, Staszewski R, et al. Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2740-9. DOI:10.1007/s10620-019-05603-9
- Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, et al. Obesity-Induced TNFα and IL-6 Signaling. *Missing Link Cancers (Basel).* 2018;11(1):24. DOI:10.3390/cancers11010024
- Moghbali M, Khedmatgozar H, Yadegari M, et al. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. *Adv Clin Chem.* 2021;101:135-68. DOI:10.1016/bs.acc.2020.06.004
- Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(1):48-55 [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism.* 2020;17(1):48-55 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9759
- Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(2):119-25. DOI:10.1007/s00005-012-0210-1
- Miron I, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(4):497-504. DOI:10.4183/aeb.2019.497
- Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(Suppl. 1):S3-S9. DOI:10.1016/j.jfma.2018.07.009
- Petraroli M, Castellone E, Patianna V, Esposito S. Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. *Front Pediatr.* 2021;9:657020. DOI:10.3389/fped.2021.657020
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
28. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
 29. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211. DOI:10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
 30. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:1399-1412.e7. DOI:10.1016/j.cgh.2013.05.009
 31. Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1875-9. DOI:10.1007/s10620-012-2131-6
 32. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. the possibilities of pH-impedance and high-resolution manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)].
 33. Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*. 2016;159(2):475-86. DOI:10.1016/j.surg.2015.04.034
 34. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):4-12 [Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavy YuA, Scheglanova MP. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
 35. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, et al. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):229-238.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2013.07.038
 36. Xie SH, Rabbani S, Ness-Jensen E, Lagergren J. Circulating Levels of Inflammatory and Metabolic Biomarkers and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(11):2109-18. DOI:10.1158/1055-9965
 37. Eslick GD, Talley NJ. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: A population-based study. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(2):143-50. DOI:10.1016/j.orcp.2015.05.018
 38. Koppman JS, Poggi L, Szomstein S, et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc*. 2007;21(5):761-4. DOI:10.1007/s00464-006-9102-y
 39. Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):311-4. DOI:10.1155/2014/960520
 40. Wahba G, Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13870. DOI:10.1111/nmo.13870
 41. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(3):537-546.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2014.11.020
 42. Jung JG, Yang JN, Lee CG, et al. Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):567-74.
 43. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):517-20. DOI:10.1097/MPG.0000000000002208
 44. Kim HJ, Yoo TW, Park DI, et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):477-81. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04494.x
 45. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2867-73. DOI:10.1016/j.ejca.2009.04.019
 46. Lin XJ, Wang CP, Liu XD, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):783-91. DOI:10.1093/jjco/hyu082
 47. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(8):1395-408. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-0042
 48. Ditttrick GW, Thompson JS, Campos D, et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg*. 2005;15(2):238-42. DOI:10.1381/0960892053268273
 49. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. DOI:10.1186/1471-2458-9-88
 50. Tan W, Gao M, Liu N, et al. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2015;7(10):8321-34. DOI:10.3390/nu7105387
 51. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis*. 2012;13(5):244-51. DOI:10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
 52. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. High body mass index and central adiposity is associated with increased risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):1249-1267. DOI:10.1007/s10620-020-06275-6
 53. Sharma A, Muddana V, Lamb J, et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:907-12. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181b65bbe
 54. de Gonzalez BA, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(3):519-23. DOI:10.1038/sj.bjc.6601140
 55. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. DOI:10.1093/annonc/mdr398
 56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017 [Maev IV, Andreyev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. Non-alcoholic fatty liver disease. Moscow, 2017 (in Russian)].
 57. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;2:36-9 [Maev IV, Andreyev DN. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and medication naya correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;2:36-9 (in Russian)].
 58. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021:S1542-3565(21)00208-1. DOI:10.1016/j.cgh.2021.02.030
 59. Li L, Liu DW, Yan HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510-9. DOI:10.1111/obr.12407
 60. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491-502. DOI:10.1080/17474124.2018.1460202
 61. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-77. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.003
 62. Larsson S, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005-8. DOI:10.1038/sj.bjc.6603932
 63. Sohn W, Lee HW, Lee S, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):157-74. DOI:10.3350/cmh.2020.0176

64. Aune D, Sen A, Leitzmann MF, et al. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2017;56(8):2423-38. DOI:10.1007/s00394-017-1443-x
65. Rahmani J, Kord-Varkaneh H, Hekmatdoost A, et al. Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *Obes Rev.* 2019;20(9):1312-20. DOI:10.1111/obr.12875
66. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):4-11 [Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
67. Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut.* 2005;54(10):1377-83. DOI:10.1136/gut.2004.057497
68. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(4):413-9. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
69. Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(1):102-8. DOI:10.1097/MEG.0b013e32832f8f9b
70. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29-34 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):29-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190539
71. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М.: Прима Принт, 2019 [Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Irritable bowel syndrome from the standpoint of modern fundamental and clinical medicine. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
72. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010;11(1):19-30. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x
73. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;S1542-3565(21)00087-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037
74. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». Ожирение: клинические рекомендации. М., 2020 [Public organization "Russian Association of Endocrinologists", Public organization "Society of Bariatric Surgeons". Obesity: clinical guidelines. Moscow, 2020 (in Russian)].
75. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018;1:53-70 [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults) (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2018153-70
76. Демидова Т.Ю., Гришквич Е.Ю. Ожирение и коморбидные состояния. Современные принципы управления и ожидаемые перспективы. М., 2018 [Demidova TYu, Gritskovich EYu. Obesity and comorbid conditions. Modern management principles and expected prospects. Moscow, 2018 (in Russian)].
77. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017;7:2-6 [Andreev D, Maevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment policy for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vrach (The Doctor).* 2017;7:2-6 (in Russian)].
78. Гинзбург М.М. Отчет «Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом». НИИ Диетологии и Диетотерапии. Самара, 2010 [Ginzburg MM. Report "Experience of using the drug Mucofalk in complex therapy in patients with obesity and metabolic syndrome". Research Institute of Dietetics and Nutritional Therapy. Samara, 2010 (in Russian)].
79. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Сильвестрова С.Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014;3:29-36 [Komissarenko IA, Levchenko SV, Gudkova RB, Sil'vestrova SJu. Effekty dlitel'nogo primeneniia psilliuma pri lechenii bol'nykh s divertikuljarnoi boleznu'iu tolstoi kishki. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii.* 2014;3:29-36 (in Russian)].
80. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач.* 2016;4:117-23 [Maevskaya EA, Maev IV, Kucheryavyy YuA, et al. Evaluation of influence of lactulose or dietary fibers on dynamics of lipid profile indices in patients with functional constipation and non-alcoholic steatohepatitis. *Lechashchii vrach.* 2016;4:117-23 (in Russian)].
81. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1604-14. DOI:10.3945/ajcn.115.106989
82. Xu B, Cao J, Fu J, et al. The effects of nondigestible fermentable carbohydrates on adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021;nuab018. DOI:10.1093/nutrit/nuab018

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Цирроз печени и управление рисками осложнений

И.Г. Бакулин, И.А. Оганезова, М.И. Скалинская[✉], Е.В. Сказываева

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

Аннотация

Циррозы печени (ЦП) занимают основное место в структуре патологии органов пищеварения по частоте летальности, а также по развитию фатальных и плохо контролируемых осложнений, что требует поиска эффективных методов профилактики прогрессирования заболевания и развития осложнений. В статье представлена обновленная информация о роли микробиоты кишечника, а также синдромов эндотоксемии и повышенной кишечной проницаемости в патофизиологии ЦП и его осложнений. Приводятся результаты последних метаанализов по влиянию дисбиотических нарушений на прогноз ЦП и вариантам их коррекции. Понимание значимости участия микробиоты кишечника в патогенезе ЦП стало одним из «рычагов управления» рисками осложнений ЦП. При этом ось «печень–кишка» может считаться ведущим звеном в формировании большинства основных осложнений ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени, осложнения цирроза печени, кишечная микробиота, повышенная кишечная проницаемость

Для цитирования: Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 963–968. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917

REVIEW

Liver cirrhosis and complication risk management

Igor G. Bakulin, Inna A. Oganezova, Maria I. Skalinskaya[✉], Ekaterina V. Skazyvaeva

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

Abstract

Liver cirrhosis (LC) takes the main place in the structure of the pathology of the digestive system in terms of the frequency of mortality, as well as in the development of fatal and poorly controlled complications, which requires the search for effective methods for preventing the progression of the disease and the development of complications. The article provides updated information on the role of the intestinal microbiota, as well as endotoxemia and increased intestinal permeability syndromes in the pathophysiology of LC and its complications. The results of recent meta-analyses of the impact of dysbiotic disorders on the prognosis of the LC and the options for their correction are presented. Understanding of the significance of involvement of gut microbiota in the pathogenesis of LC has become one of the “levers of management” of the risks of complications of LC. In this case, the “liver–gut” axis can be considered to be the leading link to the formation of most of the main complications of LC.

Keywords: liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis, intestinal microbiota, increased intestinal permeability

For citation: Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Liver cirrhosis and complication risk management. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 963–968. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917

Цирроз печени и его осложнения: актуальность проблемы

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре болезней органов пищеварения, являясь не только медицинской, но и значимой социальной проблемой здравоохранения всех стран мира. Фатальной особенностью патологии является тот факт, что около 75% пациентов с ЦП впервые узнают о своем заболевании при развитии осложнений – печеночной недостаточности, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) или появлении асцита. Считается, что трансформация бессимптомного компенсированного ЦП в декомпенсированный происходит

со скоростью 5–7% в год. Заболевание остается причиной смерти 1 млн человек ежегодно, и большинство этих смертей можно предотвратить [1]. Согласно данным А. Mokdad и соавт. среднемировая смертность при ЦП составляет 22,0 на 100 тыс. населения [2].

Многие исследователи отмечают значительное увеличение бремени заболеваний печени в последние десятилетия, связывая это с ростом употребления алкоголя, распространением вирусных гепатитов и эпидемией ожирения. Так, по данным исследования NERAHEALTH, выполненного в 2016 г. Европейским обществом по изучению печени (European Association for the Study of the

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. Тел.: +7(961)607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Оганезова Инна Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID 0000-0003-0844-4469

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-8563-6870

✉ Maria I. Skalinskaya. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Inna A. Oganezova. ORCID 0000-0003-0844-4469

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Liver – EASL), стандартизованная по возрасту распространенность циррозов и других заболеваний печени составила 312 на 100 тыс. населения для алкогольной болезни печени, 212 на 100 тыс. населения для хронического вирусного гепатита С, 130 на 100 тыс. населения для хронического вирусного гепатита В и 116 на 100 тыс. населения для других причин [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире из всех смертей, связанных с употреблением алкоголя, 21,3% обусловлено заболеваниями пищеварительной системы, что превышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований у этой категории пациентов [4].

Данные об эпидемиологии ЦП в России недостаточны и разрозненны. Согласно данным ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России фиброз и ЦП занимают 5-е место в структуре показателей потерянных лет потенциальной жизни (Potential Years of Life Lost – PYLL) у населения Российской Федерации в экономически активном возрасте (15–72 года) [5]. Причем в последние годы отмечается значительное увеличение вклада в заболеваемость фиброзом и ЦП неалкогольной жировой болезни печени [6, 7].

А.И. Долгушиной и соавт. (2017 г.) проведен ретроспективный анализ данных о заболеваемости ЦП, смертности и летальности, причинах смерти больных с заболеваниями печени в Челябинской области с 2006 по 2015 г. По данным авторов, регистрируется неуклонное статистически значимое увеличение числа пациентов с заболеваниями печени с приростом в среднем на 11,4±8,5% случаев в год. Хронические заболевания печени, в том числе ЦП, составляют 2,45±0,17% в структуре смертности населения, при этом более 1/2 умерших – лица трудоспособного возраста [8]. В 2019 г. опубликованы результаты медико-статистического исследования, посвященного интегральной оценке региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний в РФ. По данным авторов, наиболее значимыми были различия в стандартизованных коэффициентах смертности от заболеваний органов пищеварения, которые отличались в регионах с неблагоприятной и благополучной алкогольной ситуацией для заболеваний поджелудочной железы – в 1,8 раза, заболеваний печени – в 1,7, язвенной болезни – в 1,6, злокачественных новообразований органов пищеварения – в 1,3 [9].

Независимо от этиологии ЦП становится причиной смерти пациентов в связи с развитием одного или нескольких осложнений, для лечения которых используются значительные ресурсы системы здравоохранения. В связи с этим изучение патогенеза и прогноза осложнений ЦП является одной из важнейших задач гепатологии. Зная механизмы и разрешающие факторы прогрессирования и декомпенсации патологического процесса, в большинстве случаев можно объяснить, а значит, замедлить или даже предупредить развитие фатальных осложнений [10].

Согласно рекомендациям EASL 2018 г., декомпенсация ЦП характеризуется развитием явных клинических признаков, наиболее часто – асцита, кровотечения, энцефалопатии и желтухи. Появление любого из перечисленных симптомов приводит к быстрому прогрессированию заболевания. Медиана выживаемости при декомпенсированном ЦП составляет около 1,8 года. При этом отмечается, что возникновение инфекционных осложнений ускоряет прогрессию на любой стадии ЦП и увеличивает летальность. Риск развития бактериальных инфекций

при ЦП мультифакториален и включает печеночную дисфункцию, повышенную проницаемость кишки в условиях портальной гипертензии, портосистемное шунтирование, кишечный дисбиоз, повышение концентрации билирубина, а также циррозассоциированную иммунную дисфункцию [11, 12].

Еще одно из перспективных направлений у пациентов с ЦП с точки зрения профилактики декомпенсации – оценка и коррекция нутритивного и элементного статуса. Получены данные о наличии недостаточности питания у 80% пациентов с ЦП, при этом квашиоркор выявляется в 85% случаев белково-энергетической недостаточности, с одной стороны. С другой стороны, оценка элементного статуса у больных ЦП выявила недостаточную обеспеченность по сравнению с группой контроля такими микроэлементами, как Se, Zn, Ca, Li, Mg, P, при наличии избыточного содержания некоторых токсичных элементов (Pb), что указывает на возможное участие нарушений нутритивной недостаточности в патогенезе декомпенсации при ЦП и необходимость коррекции указанных нарушений [13].

Именно на обсуждении возможностей управления рисками осложнений ЦП остановимся в рамках этой статьи.

Эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника – важные звенья патогенеза декомпенсации и прогрессии осложнений при ЦП

Известно, что пациенты с ЦП, особенно класса В и С по Чайлду–Пью, являются группой риска различных инфекционных заболеваний и осложнений: от инфекции мочевыводящих путей, пневмонии и спонтанного бактериального перитонита (СБП) до инфекционного эндокардита и сепсиса. При этом наличие инфекционных осложнений связано с увеличением смертности. По данным популяционного исследования, проведенного в США (660 727 пациентов с диагнозом ЦП, 2011–2014 гг.), продолжительность госпитализаций, стоимость медицинских услуг и смертность существенно выше в группе пациентов с любым инфекционным осложнением ЦП [14]. Многие авторы отмечают, что возбудители бактериальных инфекций при ЦП обладают множественной лекарственной устойчивостью, что, несомненно, осложняет ведение этой категории пациентов. По данным J. Fernández и соавт. (2019 г.), распространенность инфекций с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с ЦП в Европе составляет от 29,2 до 38% [15]. В многоцентровом исследовании S. Piano и соавт. (2019 г.; 46 центров: 15 – в Азии, 15 – в Европе, 11 – в Южной Америке, 5 – в Северной Америке) множественная лекарственная устойчивость у госпитализированных пациентов с ЦП выявлена в 31–37% случаев [16].

Наибольшую угрозу для пациентов с ЦП представляют нозокомиальные инфекции. Нередко во время одного пребывания в больнице у пациентов может развиваться несколько последовательных инфекционных событий. В работе M. Schultalbers и соавт. (2020 г.) проанализированы частота и характеристика нозокомиальных инфекций у пациентов с ЦП. Установлено, что практически у каждого 4-го пациента развивается повторная инфекция. Также авторами показаны различия в локализации инфекционного процесса, частоте выявления разных возбудителей и в выживаемости без трансплантации печени в зависимости от количества бактериальных эпизодов. По данным авторов, показатели выживаемости без трансплантации печени (независимо от стадии заболевания) снижаются

в 1,7–2,2 раза с каждым дополнительным инфекционным эпизодом [17].

Известно, что эндотоксемия, обусловленная транслокацией бактериальной флоры и микробных эндотоксинов, таких как липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, коррелирует с тяжестью течения, частотой осложнений и смертностью при заболеваниях печени. Именно поэтому контроль эндотоксемии считается основой терапии прогрессирующего ЦП [18].

При ЦП портальная гипертензия может способствовать бактериальной транслокации и повышать уровень эндотоксинов в сыворотке. В свою очередь, эндотоксемия усугубляет портальную гипертензию за счет индукции системной и спланхической вазодилатации и за счет запуска системного воспалительного ответа (СВО) через фактор некроза опухоли α [19].

У пациентов с ЦП выявлены также структурные и функциональные изменения слизистой оболочки кишечника, повышающие его проницаемость для бактерий и микробных эндотоксинов. При ЦП кишечная проницаемость увеличивается вследствие измененной экспрессии белков плотных контактов. Эта дисфункция кишечного барьера является важным патогенетическим фактором для формирования осложнений ЦП. При этом сопутствующие ЦП портальная гипертензия, изменения кишечной микробиоты, иммунная дисфункция, СВО и окислительный стресс могут влиять на барьерную функцию как тонкой, так и толстой кишки и способствовать развитию осложнений [20]. Эндотоксины не только вызывают воспаление гепатоцитов и запускают прогрессирование фиброза, но также способствуют повышению риска смертности при заболевании печени на конечной стадии вследствие их роли во вторичных инфекциях, таких как СБП, и в развитии печеночной энцефалопатии (ПЭ). Центральная роль аммиака в патогенезе ПЭ известна, но есть убедительные доказательства, указывающие на значимость СВО и феномена бактериальной транслокации в усугублении клинических проявлений ПЭ. Кроме того, именно в кишечнике обнаружены «причины», приводящие к ПЭ: наличие синдромов избыточного бактериального роста и повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) приводило к тому, что эндотоксины легко проникали в воротный кровоток у пациентов с ЦП [21, 22].

Центральная роль в формировании большинства осложнений ЦП реализуется осью «печень–кишка», в том числе и через модуляцию иммунного ответа. При ЦП активация Toll-like-рецепторов 4-го типа (TLR4) липополисахаридами приводит к инициации провоспалительного ответа и повышению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке больных. Персистирующая активация иммунной системы, в свою очередь, приводит к формированию иммунной дисфункции, ассоциированной с ЦП. Фенотип иммунной дисфункции по мере прогрессирования заболевания меняется с преимущественно провоспалительного (у пациентов со стабильным, компенсированным циррозом) на преимущественно иммунодефицитный (у больных с тяжелым декомпенсированным циррозом и нарушением функции других органов). Очевидно, что развитие иммунодефицитного фенотипа будет способствовать формированию инфекционных осложнений [23].

Еще одним значимым фактором в деятельности оси «печень–кишка» считается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, являющихся естественными лигандами фарнезоподобных X-рецепторов (FXR). При ЦП отмечается снижение секреции желчных кислот (за счет

отрицательного влияния FXR на синтез желчных кислот, путем подавления экспрессии фермента холестерин-7 α -гидроксилазы – CYP7A1). Дефицит желчных кислот, в свою очередь, способствует бактериальной транслокации и воспалению [21].

Кишечный микробиом как мишень для профилактики осложнений при ЦП

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений активное участие микробиоты в патогенезе различных заболеваний. Приводятся данные, что изменения кишечного микробиома четко коррелируют с тяжестью/классом ЦП различной этиологии [24]. Так, показано, что избыточный бактериальный рост в кишечнике в сочетании со снижением представительства аутохтонной флоры отрицательно сказывается на выживаемости больных ЦП. Наличие дисбиотических изменений у пациентов с ЦП ассоциировано с СВО и способствует развитию асцита и ВРВП [25, 26].

Одним из любопытных и неожиданных примеров негативного влияния кишечной микробиоты на течение ЦП стал опыт по нерациональному использованию ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с ЦП, что часто встречается в назначениях в рутинной практике у лиц с ЦП после лигирования ВРВП, для профилактики кровотечений из ВРВП, при гастропатии, ассоциированной с портальной гипертензией. Оказалось, что длительная кислотосупрессия, нарушающая защитный кислотный барьер желудка, закономерно привела к глубоким изменениям в кишечном микробиоме. В метаанализе F. Imhann и соавт. (2016 г.) продемонстрированы существенные таксономические изменения микробиома, обусловленные приемом ИПП, в частности снижение представительства *Faecalibacterium*. По мнению других исследователей, уменьшение количества *Faecalibacterium* у пользователей ИПП может быть ассоциировано с активностью кишечного воспаления [27, 28].

В дальнейшем получены доказательства, что у пациентов с ЦП, которые длительно принимают ИПП, значительно увеличивается риск развития ПЭ, при этом эффект является дозозависимым. Так, в метаанализе X. Tantai и соавт. (2019 г.), включающем 5 исследований по типу «случай–контроль» ($n=4342$) и 4 когортных исследования ($n=188\ 053$), показано, что у пациентов с продвинутыми стадиями хронических заболеваний печени применение ИПП повышает риск развития ПЭ в 2,58 раза в исследованиях по типу «случай–контроль» и в 1,67 раза в когортных исследованиях [29]. По данным G. Dam и соавт., кумулятивный однолетний риск развития ПЭ у пациентов, принимающих ИПП, составляет 31%. J. Wang и соавт. в своем метаанализе (47 исследований; $n=169\ 806$) указывают на увеличение риска ПЭ при приеме ИПП в 2,31 раза. C. Tsai и соавт. (2017 г.) в своей работе (исследование по типу «случай–контроль»; 1166 пациентов с ЦП и ПЭ) показали, что риск развития ПЭ коррелирует с кумулятивной установленной дневной дозировкой (cumulative defined daily doses – cDDD) ИПП, показывая относительный риск 1,41 при cDDD 30–120, 1,51 – при cDDD 11–365 и 3,01 – при cDDD более 365 [30–32].

При использовании ИПП также существенно повышается вероятность развития СБП. В метаанализе, проведенном L. Lin и соавт. (20 оригинальных статей; $n=9566$), показано, что применение ИПП повышает риск СБП в 1,77 раза, при этом авторы демонстрируют, что использование H_2 -гистаминовых блокаторов является более безопасным (в отношении рисков развития СБП) у пациентов с ЦП, нуждающихся в длительной антисекреторной терапии

(отношение шансов 1,06, 95% доверительный интервал 0,75–1,48) [33]. В другом метаанализе риск развития СПБ при применении ИПП оценивается еще выше – отношение шансов 2,77, 95% доверительный интервал 1,82–4,23 [34].

Закономерно, что применение ИПП, увеличивая риски развития ПЭ и СБП, повышает и частоту госпитализаций, связанных с декомпенсацией ЦП, и риск летальных исходов. По данным M. de Roza и соавт. (2019 г.), пациенты при использовании ИПП имели в 1,61 раза более высокую частоту госпитализаций, связанную с декомпенсацией ЦП, и более чем в 2 раза увеличение смертности, при этом рост сроков применения ИПП ($cDDD > 90$) коррелировал с более высокой смертностью [35].

Таким образом, получены доказательства, что, с одной стороны, при применении ИПП развиваются изменения кишечной микробиоты, которые способствуют развитию ПЭ, СБП, что еще раз подтвердило необходимость адресной профилактики и коррекции нарушений микробиоты при ЦП, с другой стороны, анализ данных позволил доказать, что нет прямой «вины» ИПП в ухудшении течения ЦП.

Адресная терапия нарушений микробиоты кишечника: фокус на рифаксимин-α

В настоящее время сформирована стратегия по лечению и профилактике ключевых патогенетических факторов декомпенсации ЦП. Она включает:

- адресную терапию нарушений микробиоты;
- терапию, направленную на повышенную кишечную проницаемость, что будет приводить к уменьшению бактериальной транслокации;
- коррекцию циркуляторных расстройств;
- лечение воспаления;
- коррекцию портальной гипертензии.

Более того, из-за недостаточной доступности трансплантации печени адресная фармакотерапия, ориентированная на профилактику осложнений и декомпенсации, является основой долгосрочного лечения ЦП [36].

Систематически изученный препарат для лечения и профилактики осложнений ЦП – рифаксимин-α [37]. По данным S. Flamm и соавт. (2018 г.), у пациентов с асцитом в начале лечения применение рифаксими́на-α снижало относительный риск развития осложнений на 42% в течение 6 мес наблюдения ($p=0,045$). У пациентов без асцита в начале лечения применение рифаксими́на-α снижало относительный риск развития осложнений на 61% в течение 6 мес наблюдения ($p<0,001$). У пациентов с MELD-12 (шкала MELD – Model for End-Stage Liver Disease) и международным нормализованным отношением 1,2 и более коэффициент риска развития любого первого осложнения ЦП при сравнении группы рифаксими́на-α против плацебо составил 0,41, что указывает на снижение относительного риска развития осложнений на 59% ($p<0,001$) в течение 6 мес лечения при использовании рифаксими́на-α. Применение рифаксими́на-α ассоциировано со снижением относительного риска развития явной ПЭ в течение 6 мес наблюдения у пациентов с MELD-12 и международным нормализованным отношением 1,2 и более на 68% [38].

Проспективное наблюдательное исследование S. Salehi и соавт. (2019 г.) с участием 622 взрослых пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени (в том числе 101 пациент с эпизодами ПЭ), продемонстрировало, что назначение рифаксими́на-α приводит к значимому снижению числа госпитализаций по поводу декомпенсации ЦП, кровотечений из ВРВП, осложненного асцита. Лечение рифаксими́ном-α независимо ассоциировано с мень-

шей вероятностью пересмотра очередности трансплантации при коррекции по возрасту, полу, индексу массы тела, тяжести заболевания и сопутствующего применения лактулозы [39]. По данным S. Kang и соавт. (2017 г.), применение рифаксими́на-α при ЦП достоверно снижало риски летального исхода, развития ПЭ, СБП и предотвращало рецидив эпизода ПЭ в течение года [40].

В ряде исследований показано, что рифаксимин-α смягчает течение асцита и улучшает выживаемость больных ЦП с рефрактерным асцитом. Возможным механизмом представляется регуляция рифаксими́ном-α состава и функции кишечной микробиоты, что снижает СВО. Выявлено, что на фоне терапии рифаксими́ном-α 800 мг/сут в течение как минимум 2 нед достоверно снижался избыточный уровень *Roseburia*, *Haemophilus* и *Prevotella* [41].

В метаанализе, опубликованном в 2020 г., включавшем 17 рандомизированных исследований и анализ 1701 пациента, рифаксимин-α оказался эффективным как для первичной, так и для вторичной профилактики СБП, в то время как норфлоксацин являлся эффективным только для первичной профилактики СБП [42].

Еще одним примером эффективной коррекции факторов риска прогрессирования ЦП может рассматриваться исследование K. Kaji и соавт. (2017 г.), которое выполнялось с применением методики секвенирования 16S rRNA. Получены данные, что на фоне терапии рифаксими́ном-α в дозировке 1200 мг/сут в течение 4 нед (в дополнение к назначению неабсорбируемого дисахарида) у пациентов с декомпенсированным ЦП (по классификации Чайлда–Пью более 7 баллов) достоверно уменьшались содержание аммиака в сыворотке, уровень эндотоксемии, концентрация *Veillonella* в фекалиях, улучшалась когнитивная функция. Полученные данные послужили поводом для обсуждения в качестве кандидата на фекальный маркер развития ПЭ грамотрицательной бактерии *Veillonella*. Следует также отметить, что рифаксимин-α воздействует на ПЭ и эндотоксемию без отрицательного влияния на кишечный микробиом [43].

Заключение

Пациенты с ЦП – основная группа риска по летальности среди пациентов с болезнями органов пищеварения. В связи с этим требуются поиск и внедрение эффективных методов профилактики наиболее грозных осложнений (кровотечения из ВРВП, ПЭ, асцит, СБП), что является важнейшим среди всех мероприятий у пациентов данной категории по снижению смертности.

Кишечную микробиоту в настоящее время можно считать ведущим «игроком» в патофизиологии как кишечных, так и «внекишечных» заболеваний. При наличии ЦП избыточный рост условно-патогенной кишечной микрофлоры и синдром повышенной кишечной проницаемости с последующей бактериальной транслокацией и эндотоксемией играют важную роль в патогенезе ЦП и его осложнений, значимо увеличивая риски негативных исходов у пациентов данной категории. Эндотоксин после транслокации и бактериальная ДНК способны спровоцировать усиление системного воспалительного процесса, повлиять на метаболическую систему гепатоцитов, что в итоге может усилить прогрессирование ЦП и его осложнений.

В настоящее время при наличии представления о патологическом потенциале дисбиоза кишечника у пациентов с ЦП становится крайне важным проведение мероприятий, направленных на его устранение и профилактику. Среди исследований по терапевтическому воздействию на ми-

кробиом у пациентов с ЦП встречаются противоречивые результаты, имеются выводы о недостаточной эффективности пребиотиков, синбиотиков и метабитиков или нежелательных явлений антибактериальных препаратов. Однако применение у пациентов с ЦП рифаксимины достоверно ассоциировано с увеличением общей выживаемости и снижением риска развития СБП, варикозного кровотечения и

рецидива ПЭ при отсутствии отрицательного влияния на кишечный микробиом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода

ИППП – ингибиторы протонной помпы

ПЭ – печеночная энцефалопатия

СБП – спонтанный бактериальный перитонит

СВО – системный воспалительный ответ

ЦП – цирроз печени

cDDD (cumulative defined daily doses) – кумулятивная установленная дневная дозировка

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – Модель оценки терминальной стадии заболеваний печени для определения относительной тяжести заболевания и прогноза жизни у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(4):304-9. DOI:10.1159/000456580
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*. 2014;12:145. DOI:10.1186/s12916-014-0145-y
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-35. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.011
- Global status report on alcohol and health 2018. WHO, 2018. Available at: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ Accessed: 21.02.2021.
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., Старинская М.А. Нозологическая структура потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в Российской Федерации в 2016 г. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):22-8 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Starinskaya MA. The nosological structure of years of potential life lost in the economically active age in the Russian Federation in 2016. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(1):22-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192201122
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*. 2010;2. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/02/12157759>. Ссылка активна на 29.03.2021 [Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. Therapy non-alcoholic steatohepatitis with metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Lechashchij vrach*. 2010;2. Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/02/12157759>. Accessed: 29.03.2021 (in Russian)].
- Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. *Справочник поликлинического врача*. 2008;3:71-4 [Drapkina OM. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2008;3:71-4 (in Russian)].
- Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., и др. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):72-8 [Dolgushina AI, Olevskaya YeR, Tarasov AN, et al. Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):72-8 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78
- Горный Б.Э., Калинина А.М. Связь интегральной оценки региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):65-8 [Gorny BE, Kalinina AM. Relationship between the integral estimation of the regional alcohol situation and mortality from some chronic non-communicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4):65-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192204165
- Бакулин И.Г., Варламичева А.А. Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром: что общего в диагностике и лечении? *Терапевтический архив*. 2015;87(4):77-83 [Bakulin IG, Varlamicheva AA. Ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome: What is common in their diagnosis and treatment? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2015;87(4):77-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587477-83
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.024
- Garcia-Tsao G, Abralades JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35. DOI:10.1002/hep.28906
- Бакулин И.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности питания у раненых и больных с различными заболеваниями внутренних органов. М., 2004 [Bakulin IG. Clinical and pathogenetic justification of the correction of malnutrition in the wounded and patients with various diseases of the internal organs. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Saleem S, Katragadda R, Weissman S, Bleibel W. Morbidity and mortality of infections in the cirrhotic patients: a US population-based study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):233-8. DOI:10.22037/ghfb.v12i3.1657
- Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol*. 2019;70:398-411. DOI:10.1016/j.jhep.2018.10.027
- Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1368-80.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.005
- Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(5):567-76. DOI:10.1177/2050640620913732
- Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol*. 2015;7(3):425-42. DOI:10.4254/wjh.v7.i3.425
- Simbrunner B, Mandorfer M, Trauner M, Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2019;25(39):5897-917. DOI:10.3748/wjg.v25.i39.5897
- Nicoletti A, Ponziani FR, Biolo M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4814-34. DOI:10.3748/wjg.v25.i33.4814
- Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl. 1):24-33. DOI:10.1007/s12072-017-9798-x
- Sakamaki A, Yokoyama K, Yamazaki F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by a Breath Test and Improved by Rifaximin in a Patient with Hepatic Encephalopathy and

- Alcoholic Liver Cirrhosis. *Intern Med.* 2020;59(15):1849-53. DOI:10.2169/internalmedicine.4593-20
23. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019;10:293. DOI:10.3389/fimmu.2019.00293
 24. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome.* 2017;5. DOI:10.1186/s40168-017-0359-2
 25. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., и др. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):52-61 [Maslennikov RV, Tatarkina MA, Mayevskaya MV, et al. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):52-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61
 26. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):199. DOI:10.3390/ijms22010199
 27. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016;65(5):740-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310376
 28. Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62(1):100-5. DOI:10.3164/jcbn.17-78
 29. Tantai XX, Yang LB, Wei ZC, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of hepatic encephalopathy in advanced liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(21):2683-98. DOI:10.3748/wjg.v25.i21.2683
 30. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology.* 2016;64(4):1265-72. DOI:10.1002/hep.28737
 31. Wang J, Wu Y, Bi Q, et al. Adverse outcomes of proton pump inhibitors in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020. DOI:10.1007/s12072-019-10010-3
 32. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* 2017;152(1):134-41. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.007
 33. Lin L, Hou L, Deng Y, et al. Acid suppression therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence: A systemic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2020;50(2):233-45. DOI:10.1111/hepr.13447
 34. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):674-8. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02650.x
 35. De Roza MA, Kai L, Kam JW, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4933-44. DOI:10.3748/wjg.v25.i33.4933
 36. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(8):888-908. DOI:10.3748/wjg.v25.i8.888
 37. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(2):257-67. DOI:10.1016/j.jceh.2018.08.006
 38. Flamm SL, Mullen KD, Heimanson Z, Sanyal AJ. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818800307. DOI:10.1177/1756284818800307
 39. Salehi S, Tranah TH, Lim S, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(4):435-41. DOI:10.1111/apt.15326
 40. Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):845-55. DOI:10.1111/apt.14275
 41. Lv XY, Ding HG, Zheng JF, et al. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol.* 2020;26(2):199-218. DOI:10.3748/wjg.v26.i2.199
 42. Soni H, Kumar-MP, Sharma V, et al. Antibiotics for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review & Bayesian network meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(3):399-413. DOI:10.1007/s12072-020-10025-1
 43. Kaji K, Takaya H, Saikawa S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8355-66. DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8355

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника

А.А. Макарова✉, И.Н. Ручкина, А.И. Парфенов, Л.Х. Индейкина, Н.В. Ромашкина

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

Аннотация

В обзоре рассмотрены висцеральная чувствительность и ее механизмы, участвующие в развитии синдрома раздраженного кишечника. Ведущее место занимает висцеральная гиперчувствительность. Описаны этиологические факторы, участвующие в формировании висцеральной гиперчувствительности, и методы инструментального исследования висцеральной чувствительности, основанные на применении баллонно-дилатационного теста. Представлены схемы медикаментозной терапии синдрома раздраженного кишечника. Особое внимание уделено возможностям применения сорбированных пробиотиков и психофармакологических препаратов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, баллонно-дилатационный тест, пробиотик
Для цитирования: Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Ромашкина Н.В. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 969–974. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200916

REVIEW

The role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of irritable bowel syndrome

Alina A. Makarova✉, Irina N. Ruchkina, Asfold. I. Parfenov, Lilia Kh. Indeykina, Natalia V. Romashkina

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

This research includes visceral sensitivity and its mechanisms involved in the development of irritable bowel syndrome. Visceral hypersensitivity occupies the key place. The research has the description of etiological factors that form visceral hypersensitivity and also visceral sensitivity instrumental research methods, based on the use of the balloon dilation. The research also has the schemes of drug therapy for irritable bowel syndrome meanwhile the special attention is paid to the possible use of the sorbed probiotics and psychopharmacological drugs.

Keywords: irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, balloon dilation, probiotics

For citation: Makarova AA, Ruchkina IN, Parfenov AI, Indeykina LKh, Romashkina NV. The role of visceral hypersensitivity in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 969–974. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200916

Функциональные желудочно-кишечные расстройства являются наиболее распространенными нозологиями в гастроэнтерологии [1]. В их основе лежит нарушение взаимосвязи между центральной, вегетативной и энтеральной нервной системой (ЭНС), приводящее к синдрому перекреста (overlap syndrome) функциональных заболеваний (ФЗ). Среди ФЗ более 50% относится к синдрому раздраженного кишечника (СРК) [2]. СРК имеет большую социальную значимость в связи с высокой распространенностью среди населения трудоспособного возраста [3]. В течение длительного времени проводится поиск причин развития ФЗ. Ведущими механизмами в патогенезе СРК являются висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) и нарушение моторной функции кишечника [2].

Понятие о гиперчувствительности впервые ввел в начале 1970-х годов Джеймс Ричи, который продемонстрировал

низкий порог чувствительности толстой кишки к растяжению баллоном у пациентов с СРК. В последующие годы многочисленные исследования подтвердили наличие ВГЧ при СРК. Под ВГЧ понимают усиление чувствительности в ответ на растяжение кишечника, которое пациентом воспринимается ощущением боли в животе [4, 5]. Ранее при изучении ВГЧ считали, что повышенная перцепция при СРК преимущественно локализуется в сигмовидной и прямой кишке. Однако дальнейшие исследования показали, что ВГЧ может наблюдаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

Описаны причины формирования ВГЧ при СРК. К ним относятся стресс, кишечные инфекции, физические перегрузки, нарушение микробиоты кишечника, изменения половых гормонов и соотношения нейромедиаторов, генетическая предрасположенность, включение в рацион

Информация об авторах / Information about the authors

✉Макарова Алина Александровна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника. Тел.: +7(988)838-04-28; e-mail: 207lec@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1050-2437

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-4571-2883

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Индейкина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Ромашкина Наталия Витальевна – врач-психиатр Центра персонализированной медицины. ORCID: 0000-0002-4501-8031

✉Alina A. Makarova. E-mail: 207lec@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1050-2437

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Lilia Kh. Indeykina. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Natalia V. Romashkina. ORCID: 0000-0002-4501-8031

Таблица 1. Степени тяжести проявлений СРК по D. Drossman [17]**Table 1. Severity of irritable bowel syndrome (IBS) manifestations according to D. Drossman [17]**

Признаки	Легкая	Средняя	Тяжелая
Постоянство кишечных симптомов	0	+	+++
Психосоциальные проблемы	0	+	+++
Значение стресса в развитии заболевания	++	+	0
Частота обращений к специалистам	+	++	+++

Примечание. 0 – нет признака, + – слабовыраженный признак, ++ – умеренно выраженный признак, +++ – выраженный признак.

короткоцепочечных углеводов. Многие ученые развитие СРК связывают с формированием низкой степени воспаления в слизистой оболочке толстой кишки, сопровождающейся синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкины – IL-1, IL-6, IL-8 и т.д.), активацией тучных клеток, высвобождением медиаторов воспаления, повреждением нейронов ЭНС, приводящих к ВГЧ и формированию ФЗ ЖКТ [2].

Доказано, что кишечный эпителий у пациентов с СРК продуцирует трипсин-3 – активную протеазу, повреждающую нейроны ЭНС и индуцирующую развитие ВГЧ. Включенные в рацион питания короткоцепочечные углеводы приводят к усилению симптомов СРК в результате роста условно-патогенной микрофлоры и способствуют развитию ВГЧ, что подтверждено в экспериментальных работах [7].

При изучении генетической предрасположенности к развитию СРК у больных выявляется полиморфизм генов *SCN5-N*, который отвечает за функции натриевых каналов и способствуют спазму гладкой мускулатуры кишечной стенки, а также нарушению висцеральной чувствительности (ВЧ). У молодых женщин СРК встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин, а после 50 лет проявление СРК выявляется в равном соотношении. Высокая заболеваемость СРК среди женщин объясняется задействованием большего количества структур головного мозга в формировании болевого синдрома, что показано с помощью позитронно-эмиссионного исследования головного мозга в сочетании с баллонно-дилатационным тестом (БДТ) [8]. В других клинических исследованиях установлена зависимость восприятия болевого синдрома от фазы менструального цикла [9]. Z. Mujagic и соавт. на основании проведенных экспериментов высказали предположение, что основным модулятором в формировании висцеральной боли у пациентов с СРК может быть эстроген [10]. Установлено также, что изменения соотношения нейромедиаторов (серотонин, ацетилхолин, гистамин) приводят к нарушению моторной функции ЖКТ и формированию ВГЧ при ФЗ. При повышении концентрации серотонина в сыворотке крови нарушается функция моторной активности кишечника и увеличивается порог ВЧ [11].

Большое значение в формирование ВГЧ отводится транзиторным рецепторным потенциалам (ТРП) ионных каналов. Сенсорные нейроны, экспрессирующие ТРП, расположены по всему ЖКТ в нейронах ганглий и вызывают ощущения боли. У больных СРК количество каналов ТРП увеличено [12].

Существуют около 30 каналов ТРП, сходных по структуре, но отличающихся друг от друга выполняемыми функциями. При их активации происходит усиленный перенос внутриклеточных катионов Na^+ и Ca^{2+} , Mg^{2+} в плазматическую мембрану клеток, который приводит к иницированию нейронов, относящихся к химио-, термо-, механо-чувствительности. В ЖКТ нейроны экспрессируют ТРП

каналов, имеющих решающее значение для распознавания пищевого комка, терморегуляции кишечника, перистальтики, секреции, гомеостаза слизистой оболочки, барьерной функции, контроля мембранного потенциала и возбудимости нейронов, мышечных клеток и интерстициальных клеток Кахала (водители медленных волн потенциалов гладких мышц органов ЖКТ), а также ВЧ [12]. Обзор зарубежных клинических и доклинических экспериментальных исследований подтверждает увеличение количества указанных каналов ТРП у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми добровольцами [13, 14]. Полученные данные показывают, что создание препаратов, влияющих на ТРП каналов, является перспективным направлением для лечения СРК.

Висцеральные (ноцицептивные) стимулы воспринимаются специализированным набором нейронов стенки кишечника, которые передают информацию в ганглии дорсального корешка спинного мозга. Стимуляция нервных окончаний происходит в результате механического растяжения, при участии нейромедиаторов. Периферические нервные окончания в стенке кишечника активируют рецепторы, и висцеральные импульсы передаются из задних корешков спинного мозга по афферентным нервным волокнам в ствол мозга, где происходит восприятие и обработка полученной информации. В дальнейшем импульсы по эфферентным нервным окончаниям передаются в ЭНС, что приводит к формированию ВГЧ и нарушению моторной активности кишечника.

Для оценки ВЧ у больных СРК предложены методы, основанные на анализе субъективных ощущений боли и других симптомов:

1. Визуально-аналоговая шкала отражает интенсивность боли в баллах и прямо коррелирует с уровнем ВГЧ.
2. Индекс ВГЧ предложен J. Labus и соавт. в 2004, 2007 гг. и представляет собой опросник для измерения тревожности, специфичной для симптомов ЖКТ, путем оценки когнитивного, аффективного и поведенческого ответа на страх перед ощущениями, симптомами ФЗ ЖКТ. Результат оценивается по 15-балльной шкале [15].

В качестве объективного инструментального метода исследования ВГ используют БДТ. Методика заключается во введении в прямую кишку латексного баллона, который нагнетают воздухом. У здоровых людей растяжение прямой кишки вызывает болевые ощущения при наполнении баллона воздухом до 180 мл. По уровню нагнетания баллона воздухом и появления времени позывов к дефекации оцениваются следующие показатели: первые ощущения, легкий позыв, интенсивный позыв, максимально терпимый объем и боль. Для ВГЧ характерно уменьшение времени появления первого позыва к дефекации [16].

В 1999 г. D. Drossman предложил 3 степени тяжести СРК: легкую, среднюю и тяжелую (табл. 1) [17].

При легкой степени тяжести пациенты, как правило, не обращаются за медицинской помощью, адаптированы

к своему заболеванию, с помощью медикаментозной терапии у них удается достичь положительного эффекта. Данную категорию больных называют «не пациенты», и они не нуждаются в динамическом наблюдении гастроэнтеролога.

При средней степени тяжести больные регулярно обращаются за медицинской помощью, ежегодно проводят лабораторно-инструментальные обследования ЖКТ, имеют соматоформные нарушения в легкой степени (по типу вегетососудистой дистонии). Назначение медикаментозной терапии приводит к временному положительному эффекту. Пациенты, как правило, признают влияние стресса на усиление течения симптомов и нуждаются в наблюдении.

Тяжелая степень СРК характеризуется непрерывным течением без достижения ремиссии, несмотря на медикаментозную терапию. Больные не удовлетворены объемом и качеством медицинской помощи. Качество их жизни резко снижено. В связи с неэффективными результатами стандартной терапии и наличием психопатологических нарушений пациенты данной группы должны наблюдаться в динамике не только гастроэнтерологом, но и психиатром с целью оценки психического статуса и актуального состояния для выявления соматоформных расстройств или иных патологий.

У пациентов с СРК степень тяжести усугубляется стрессом, и обнаруживаются соматоформные расстройства или иные психические расстройства, представленные в клинической картине соматическими симптомами. Хронический стресс вызывает нарушение регуляции двунаправленной связи между осью «мозг–кишка», приводящее к изменению моторной функции кишечника и развитию ВГЧ [17, 18].

Согласно Римскому консенсусу IV (2016 г.) комплексная терапия СРК зависит от степени тяжести соматоформных нарушений и включает:

- а) немедикаментозное лечение (диетотерапия, санаторно-курортное лечение, психотерапия, гипнотерапия, аутотренинг);
- б) медикаментозное лечение (регуляторы моторики кишечника, кишечные антисептики, пробиотические препараты, психофармакологические препараты).

В настоящее время в лечении больных СРК все большее распространение получает диета с низким содержанием короткоцепочечных углеводов FODMAP. Соблюдение ее приводит к уменьшению вздутий живота, болевого и диарейного синдрома. У 70% пациентов улучшается качество жизни, но стойкой ремиссии не наступает [8, 19].

Ведущей группой препаратов в терапии СРК являются регуляторы моторики кишечника, действующие на основные звенья патогенеза заболевания: ВГЧ и нарушение моторики кишечника. Положительный клинический эффект в виде уменьшения боли в животе достигается в результате расслабления гладкой мускулатуры кишечника.

В зависимости от механизма действия регуляторы моторики подразделяются на две группы: нейротропные и миотропные. К первым средствам относятся бутилскопаламин, прифиния бромид и другие холинолитические препараты.

Фармакологические средства миотропного действия подразделяются на 4 группы:

1. Блокаторы натриевых каналов (мебеверин).
2. Блокаторы кальциевых каналов (пинавериум бромид, гиосцино бутилбромид, отилония бромид).
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, дротаверин).
4. Комбинированные препараты (альверин в сочетании симетикомом, дицикломин в комбинации с парацетамолом).

В отдельную группу выделяют тримебутин, являющийся неспецифическим агонистом периферических, преимущественно κ -рецепторов (энкефалинергических) и опиоидных рецепторов на всем протяжении ЖКТ [20].

Доказана роль серотониновых рецепторов 5-гидрокситриптамина (5-HT) в регуляции моторики кишечника, ВЧ и кишечной секреции, связанных со стрессом. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что селективный антагонист серотонина 5-HT₃ алосетрон показан для лечения больных СРК с диареей (СРК-Д), у которых традиционная терапия оказалась неэффективной. Однако назначение алосетрона ограничено в связи с возможным развитием серьезных побочных эффектов (ишемический колит и пр.) [21]. В Европе и Российской Федерации алосетрон не прошел регистрацию. В США с 2002 г. для терапии СРК-Д тяжелого течения алосетрон разрешен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA). При лечении больных СРК с запором хороший эффект достигается от назначения прукалоприда – агониста серотониновых рецепторов 5-HT₄. Препарат одобрен FDA для лечения хронического запора.

Элюксадолин – комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов/антагонист δ -опиоидных рецепторов показал свою эффективность у пациентов с СРК-Д. Отмечены снижение болевого синдрома и улучшение консистенции стула. Серьезными побочными эффектами явились панкреатит и дисфункция сфинктера Одди, зарегистрированные у 0,3 и 0,5% пациентов соответственно [21].

Широкое внедрение молекулярно-генетического метода исследования в изучение микробиома человека позволило получить новые данные о его роли в патогенезе хронических заболеваний человека. Микрофлора кишечника участвует в симбиотном пищеварении, обеспечивает созревание иммунной системы, синтезирует полиамины и витамины группы В и К, которые принимают участие во многих метаболических процессах. Кишечные бактерии синтезируют нейротрансмиттеры, такие как серотонин, мелатонин, γ -аминомасляная кислота, катехоламины, гистамин и ацетилхолин, оказывающие влияние на функции головного мозга и поведение человека. Установлено, что именно микрофлора кишечника передает информацию по нейронам ЭНС в корковые и подкорковые центры. Таким образом обеспечивается взаимодействие оси «кишечник–центральная нервная система». При нарушениях микробиома изменяется синтез серотонина, что приводит к развитию депрессий. Микробиом кишечника регулирует баланс основного гормона стресса кортизола в организме человека. Ряд исследователей пришел к выводу, что назначение *Bifidobacterium longum* приводит к снижению кумулятивного выброса стрессового гормона кортизола, уменьшению раздражительности и эмоциональной лабильности больных, улучшению когнитивных свойств [22, 23].

В патогенезе ВГЧ при СРК большую роль играет нарушение микробиома кишечника, в связи с чем интенсивно изучаются пробиотики и их влияние при СРК. Проведены многочисленные международные рандомизированные исследования, подтвердившие положительные влияния пробиотиков, которые содержат *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на клинические проявления ФЗ кишечника. Механизм действия пробиотиков связан с угнетением активности и адгезии условно-патогенной микрофлоры, повышением порога ВЧ. Пробиотические штаммы индуцируют синтез противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 и трансформирующий фактор роста β , подавляют активность провоспалительных

цитокинов, регулируют синтез нейротрансмиттеров. Выдвинуто предположение, что пробиотики способны уменьшать болевой синдром вследствие экспрессии микроопиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишечном эпителии подобно морфину. Пробиотические штаммы индуцируют синтез белков межклеточных контактов (окклюдин, клаудин-1, зонулин) и тем самым восстанавливают барьерную функцию кишечника, предотвращая бактериальную транслокацию [22, 23].

На сегодняшний день существует большое количество препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии. Среди отечественных препаратов особое место занимают сорбированные пробиотики, при создании которых использованы свойства бактерий к адгезии и иммобилизации на твердых носителях – сорбентах, разрешенных к применению в медицине. Активированный уголь, включенный в сорбированные пробиотики, не обладает деструктивной активностью в отношении облигатной микрофлоры и не оказывает повреждающего действия на слизистую оболочку кишечника, способствует упорядочиванию ультраструктуры клеток эпителия. Микрочастицы активированного угля сохраняют активность бифидо- и лактобактерий при прохождении в ЖКТ [24]. Особенностью сорбированных пробиотиков являются фиксированные живые бифидумбактерии на активированном угле в виде микроколоний (от 20 клеток в 1 микроколонии). За счет высокой способности микроколонии активно взаимодействуют с пристеночной микрофлорой, позволяя в высокой концентрации доставить пробиотический штамм в биопленку кишечника и оказать антагонистический эффект в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры [24].

Одним из представителей сорбированных пробиотиков является Пробифор, созданный на основе *Bifidobacterium bifidum*, выделенной из человеческого микробиома. Препарат рекомендуется назначать для лечения заболеваний кишечника, в том числе у беременных и в период грудного вскармливания. Для поддержания жизнеспособности бифидумбактерий в препарате используется лактоза, которая полностью реализуется данным штаммом, не вызывая клинической картины лактазной недостаточности. Пробифор отвечает всем требованиям, предъявляемым к современным пробиотикам, содержит в высокой концентрации *B. bifidum* 5×10^8 КОЕ в одной дозе. Препарат выпускается в капсулах или в виде порошка в пакетиках [23]. Эффективность иммобилизованных пробиотических штаммов в лечении заболеваний кишечника показана в ряде работ отечественных авторов [23–25]. Так, с помощью Пробифора успешно купировались клинические проявления острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций у детей, при этом происходила полная элиминация патогенной микрофлоры без применения антибактериальных препаратов [24, 25]. Дополнительное включение Пробифора в состав базовой терапии месалазином в течение года позволило добиться стойкой ремиссии язвенного колита вследствие восстановления зубиоза кишечника [26].

Таким образом, пробиотическая терапия постепенно находит свое место в терапии СРК.

Согласно Римским критериям IV отсутствие положительного эффекта от стандартной терапии СРК-Д является основанием для применения антидепрессантов [27].

Антидепрессанты подразделяются на 3 группы:

- а) трициклические антидепрессанты (ТЦА);
- б) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- в) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

В PubMed, Scopus, Web of Science и Кокрановском центральном реестре (CENTRAL) представлены результаты по изучению эффективности ТЦА при СРК. Результаты данного метаанализа показывают, что ТЦА вызывают клинический ответ и снижают выраженность боли в животе у пациентов с СРК. Положительные эффекты ТЦА объясняются повышением центрального болевого порога, антихолинергическими, периферическими антинейропатическими эффектами и регуляцией желудочно-кишечного транзита [27]. В то же время ТЦА вызывают нежелательные побочные эффекты: сухость во рту, увеличение массы тела, запор, сонливость и головокружение вследствие блокады гистаминовых, холинергических и α_1 -адренергических рецепторов.

Для лечения СРК тяжелого течения с соматоформными нарушениями применяют СИОЗС. К ним относятся сертралин гидрохлорид, неостигмина метилсульфат (Прозерин), эсциталопрам оксалат и др. В ряде зарубежных исследований проводилась оценка эффективности лечения СИОЗС после 3 и 6 нед лечения. Авторы отметили у пациентов значительное уменьшение болей и вздутий живота, повышение качества жизни, но характер стула не изменился [27].

Одним из перспективных средств в лечении СРК тяжелого течения являются СИОЗСН. К ним относятся дулоксетин, венлафаксин и вортиоксетин. Среди указанных препаратов особое значение придает дулоксетину, который помимо антидепрессивного действия оказывает обезболивающий эффект, что обусловлено его сбалансированным воздействием на серотонинергическую и норадренергическую систему головного мозга с минимальным влиянием на другие нейромедиаторные системы [28]. На основании многочисленных зарубежных исследований доказано, что антидепрессанты оказывают положительный эффект в лечении СРК тяжелого течения в сочетании с соматоформными нарушениями. Согласно приказу от 09.11.2012 №774 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)» больным СРК-Д рекомендовано включение в медикаментозную терапию антидепрессанта из группы СИОЗСН – дулоксетина.

Дополнительно к лечению антидепрессантами может быть назначена психотерапия, особенно в контексте работы с реакциями на стрессовые события. Такой подход является важной терапевтической стратегией в достижении стойкой ремиссии у больных СРК тяжелого течения с соматоформными нарушениями.

В недавно опубликованном нами клиническом наблюдении больного СРК с тяжелыми психосоматическими нарушениями удалось достигнуть хорошего результата с помощью препарата дулоксетин [30]. Этот препарат больной получал в течение 4 мес в начальной дозировке 30 мг/сут с последующим увеличением до 60 мг/сут в связи с сохранением тревожно-фобического синдрома и клинических проявлений СРК. По данным БДТ в результате терапии у больного снизился показатель порога ВЧ до нормальных значений. В результате 16-недельной терапии достигнута ремиссия заболевания, отменен лоперамид, купирован болевой синдром, восстановлена трудоспособность, уменьшились проявления соматоформных расстройств, исчезли фобии. Положительный эффект терапии дулоксетином мы объяснили центральным механизмом подавления боли и активности центров регуляции моторной функции кишечника. Таким образом, дулоксетин является перспективным препаратом из группы СИОЗСН в терапии СРК-Д с соматоформными нарушениями.

Заключение

СРК является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого основная роль принадлежит нарушениям механизмов адаптации к стрессовым ситуациям с формированием тревожно-депрессивных нарушений и изменений микробиоты кишечника. Согласно современным представлениям развитие СРК может быть продемонстрировано в виде биопсихосоциальной модели. В основе патогенеза заболевания лежит снижение порога ВЧ, что проявляется болевым синдромом и нарушением моторики кишечника по типу гиперили гипоспастической дискинезии. Диагностика заболевания осуществляется на основании Римских критериев IV (2016 г.), позволяющих врачам амбулаторного звена заподозрить ФЗ. При выявлении симптомов «тревоги» показано обследование органов пищеварения для выявления так называемой органической патологии. Объективным методом определения ВЧ является БДТ. Стандартная терапия ФЗ кишечника включает назначение спазмолитиков различного механизма действия.

Степень тяжести СРК зависит от соматоформных нарушений: тревожно-депрессивного синдрома или депрессии. Эти больные нуждаются в консультации невролога или психиатра для подбора психофармакологической терапии. Препаратами выбора для лечения больных СРК с соматоформными нарушениями являются СИОЗСН. Независимо от степени тяжести СРК в комплексную терапию необходимо включать пробиотики, регулирующие синтез нейротрансмиттеров, восстанавливающие микробиом кишечника и оказывающие благотворное влияние на психическое здоровье больных. Дальнейшее изучение изменений взаимоотношений между человеком и его микробиотой – перспективное направление в совершенствовании терапии СРК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БДТ – баллонно-дилатационный тест
ВГЧ – висцеральная гиперчувствительность
ВЧ – висцеральная чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СИОЗСН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей
ТРП – транзитный рецепторный потенциал

ТЦА – трициклические антидепрессанты
ФЗ – функциональное заболевание
ЦНС – центральная нервная система
ЭНС – энтеральная нервная система
5-НТ – 5-гидрокситриптами
FODMAP – Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols (аббревиатура из названий веществ, которые исключены из меню этой диеты: олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы)
IL – интерлейкин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И., Албулова Е.А., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника в свете Римского консенсуса III (2006 г.): 10 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):4-9 [Parfenov AI, Albulova EA, Ruchkina IN. Irritable bowel syndrome in the light of Rome consensus III (2006): 10 years later. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2016;88(2):4-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168824-9
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2019. pii: S0016-5085(16)00223-7
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
4. Маев И.В., Черемухин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемухина Н.В. Биомаркеры в диагностике синдрома раздраженного кишечника, каковы реалии? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(10):86-91 [Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YA, Cheremushkina NV. Biomarkers in the diagnosis of irritable bowel syndrome, what is the reality? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):86-91 (in Russian)].
5. Katsumata R, Shiotani A, Murao T, et al. The TPH1 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr*. 2018; 62(3):270-6. DOI:10.3164/jcbs.17-76
6. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. Rolland-Fourcade C, Denadai-Souza AI, Cirilloet C, et al. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2017;66(10):1767-78. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312094
8. Varju P, Farkas N, Hegyi P, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182942. DOI:10.1371/journal.pone.0182942
9. Oswiecimska J, Szymlak A, Rocznik W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):17-30. DOI:10.1016/j.advms.2016.11.001
10. Mujagic Z, Jonkers DMAE, Ludidi S, et al. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12). DOI:10.1111/nmo.13137
11. Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):7-18. DOI:10.5056/jnm17137
12. Balemans D, Boeckxstaens GE, Talavera K, Wouters MM. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G635-G648. DOI:10.1152/ajpgi.00401.2016
13. Boonen B, Startek J, Talavera K. Chemical activation of sensory TRP channels. In: Krautwurst D. (eds) Taste and Smell. *Topics in Medicinal Chemistry*. 2016;23:73-113. DOI:10.1007/7355_2015_98
14. Szymaszkiewicz A, Włodarczyk J, Wasilewski A, et al. Desensitization of transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel as promising therapy of irritable bowel syndrome: characterization of the action of palvanil in the mouse gastrointestinal tract. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393(8):1357-64. DOI:10.1007/s00210-020-01829-x
15. Labus JS, Bolus R, Chang L, et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(1):89-97. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x5
16. Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people – Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13597. DOI:10.1111/nmo.13597

17. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med.* 1999;107(5A):41S-50S. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00081-9
18. Yukari T, Motoyori K, Shin F, Drossman DA. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):131-9. DOI:10.5056/jnm.2011.17.2.131
19. Дюкова Г.М., Погромов А.П., Леонова М.Л. Эффективность антидепрессанта двойного действия в терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Медицинский Совет.* 2014;3:78-80 [Dyukova GM, Pogromov AP, Leonova ML, et al. Effect of the dual action antidepressant duloxetine in the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract. *Medical Council.* 2014;3:78-80 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-78-81
20. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019; 65(3):229-38. DOI:10.23736/S1121-421X.19.02567-4
21. Pimentel M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care.* 2018;24(3 Suppl.):S35-S46. PMID: 29372991
22. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller OO, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(9):2048. DOI:10.3390/nu11092048
23. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2016;7(5):365-83. DOI:10.1080/19490976.2016.1218585
24. Кареткин Б.А., Дорошенко Е.О., Ланских А.Г., Терешкова Е.А. Сорбированные пробиотики. Механизм действия. М.: ДеЛи, 2020 [Karetkin BA, Doroshenko EO, Lanskih AG, Tereshkova EA. Sorbed probiotics. Mechanism of action. Moscow: DeLi, 2020 (in Russian)].
25. Грачева Н.М., Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., и др. Эффективность применения пробиотика «Пробифор®» при лечении больных с острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Новые лекарственные препараты.* 2004;1:3-10 [Gracheva NM, Avakov AA, Gavrilov AF, et al. The effectiveness of the use of probiotic «Probifor®» in the treatment of patients with acute intestinal infections and chronic gastrointestinal diseases. *intestinal tract. New Drugs.* 2004;1:3-10 (in Russian)].
26. Юшук Н.Д., Аликеева Г.К. Опыт клинического применения «Пробифора» у больных с пищевыми токсикоинфекциями в условиях стационара. *Новые лекарственные препараты.* 2004;1:17-20 [Yushchuk ND, Alikeeva GK. Experience of clinical use of «Probifor» in patients with foodborne toxicoinfections in a hospital. *New Drugs.* 2004;1:17-20 (in Russian)].
27. Казарина А.В., Назарбекова Р.С., Яковенко Э.П. Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2009;2:54-6 [Kazarina AV, Nazarbekova RS, Yakovenko EP. The role of probiotic therapy in treating relapse and maintaining remission of ulcerative colitis. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2009;2:54-6 (in Russian)].
28. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., и др. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: комбинация и замена антидепрессантов. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2016;43(9):51 [Ivanets NN, Kinkulkina MA, Avdeeva TI, et al. Luk'ianova. An increase in the efficacy of psychopharmacotherapy of late-onset depressions: combination and substitution of antidepressants. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;43(9):51 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161165143-51
29. Lewis-Fernández R, Lam P, Lucac S, et al. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(6):710-5. DOI:10.1097/JCP.0000000000000599
30. Ручкина И.Н., Вязникова А.А., Индейкина Л.Х., и др. Мультидисциплинарный подход в лечении пациента с тяжелым течением синдрома раздраженного кишечника. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):81-4 [Ruchkina IN, Vyaznikova AA, Indeykina LK, et al. Multidisciplinary treatment of the patient with a severe irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2020;92(2):81-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000523

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита?

О.В. Князев¹⁻³, А.В. Каграманова¹, С.Г. Хомерики¹, А.И. Парфенов^{✉1}

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

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В настоящее время в концепцию глубокой ремиссии у пациентов с язвенным колитом (ЯК) включены не только достижение клинической ремиссии, но и эндоскопическое заживление слизистой оболочки толстой кишки и нормализация лабораторных маркеров воспаления. Гистологическая ремиссия в настоящее время не является конечной мишенью терапии ЯК, но должна оцениваться как показатель глубины ремиссии. Тенденция современной терапии ЯК должна быть направлена на эндоскопическое заживление слизистой оболочки кишки, уменьшение активности воспалительного процесса, увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты рецидивов заболевания, а также на гистологическую ремиссию ЯК. Тем не менее еще не определено согласованное понятие гистологической ремиссии и ни один из предлагаемых гистологических индексов не стандартизирован. Необходима единая унифицированная формулировка понятия «гистологическая ремиссия» на основании анализа многоцентровых исследований и принятия консенсуса по данному вопросу. Возможность полного восстановления нормальной структуры слизистой оболочки толстой кишки является трудновыполнимой задачей, и, как показали результаты многочисленных исследований, критерии оценки морфологической диагностики гистологической ремиссии достаточно противоречивы и вполне справедливо являются предметом дальнейшей дискуссии.

Ключевые слова: гистологический индекс, гистологическая ремиссия, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Парфенов А.И. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 975–981. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200981

REVIEW

Is histological remission of ulcerative colitis achievable?

Oleg V. Knyazev¹⁻³, Anna V. Kagramanova¹, Sergei G. Khomeriki¹, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia;

²Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Current conception of deep remission in patients with ulcerative colitis (UC) consists of clinical remission, endoscopic mucosal healing and normalization of laboratory markers. Histological remission should not be used as a primary end point for therapeutic efficacy, but instead should be considered as a marker of deep remission. The main goal of UC treatment should be focused on endoscopic healing of colon mucosa, decrease of inflammation activity, prolonged remission, absence of disease recurrence, and also histologic remission. Nevertheless, the term histologic remission has not yet been fully validated and no histologic indexes have been standardized. We need single unified definition for remission, based on multicentral studies analysis. One of important challenge is restoration of normal colon mucosal and results of multiple studies showed contradictory tests for assessing histologic remission, thus remaining an issue for further discussion.

Keywords: histological index, histological remission, ulcerative colitis

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Is histological remission of ulcerative colitis achievable? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 975–981. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200981

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки. Данная патология относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине сомнительного прогноза, рецидивирующего, иногда непре-

рывного течения, развития осложнений, требующих хирургического вмешательства [1].

Новые цели в терапии язвенного колита

Цели лечения пациентов с ЯК претерпели значительные изменения с момента разработки концепции «treat to target»

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(495)304-30-35; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. преподавательского отд. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», вед. науч. сотр. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0001-7250-0977

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

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-исследовательского отд. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4308-8009

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Таблица 1. Эволюция целей терапии ЯК [4]**Table 1. Evolution of the goals of ulcerative colitis therapy [4]**

	Цели консенсуса STRIDE	Накопленные доказательства	Оптимизированные цели
Клинические цели и PROs	Отсутствие ректального кровотечения и нормализация стула Мониторинг каждые 3 мес до исчезновения симптомов, затем каждые 6 мес	Несоответствие между клиническими симптомами и эндоскопической активностью	Стандартизированные отчеты о состоянии пациентов (PRO)
Эндоскопические цели	Целью исследования является отсутствие язвенных дефектов (минимальный балл по шкале Мейо 1). Контрольное обследование необходимо проводить каждые 3–6 мес после начала терапии	Применение шкалы UCEIS (эндоскопический индекс активности ЯК) и модифицированной шкалы Мейо. Отсутствие воспаления по данным эндоскопии связано с хорошими клиническими исходами (шкала Мейо 0)	Стандартизированные шкалы UCEIS и Мейо. Шкала Мейо 0
Гистологические цели	Не рекомендуется в качестве цели терапии из-за недостаточных доказательств	Гистологическая ремиссия связана с эндоскопическим заживлением, что может быть предиктором долгосрочных результатов	Стандартизированный гистологический индекс. Шкалы Nancy и Robarts следует рассматривать как информативные методы в клинической практике и клинических исследованиях
Дополнительные цели – биомаркеры	СРБ и ФКП являются дополнительными методами оценки воспалительного процесса, но не цели терапии. Отсутствие нормализации СРБ и ФКП требует выполнения эндоскопического исследования	На показатели ФКП влияют индукция терапии и изменение дозы препарата	Стандартизированное пороговое значение ФКП с доказанной специфичностью, чувствительностью и надежностью. Разработка тестов для домашнего использования
Новые цели на будущее	Молекулярные признаки воспаления (кишечная проницаемость) могут быть информативны при оценке активности заболевания у пациентов, у которых сохраняются симптомы заболевания при эндоскопической ремиссии. Поиск маркеров молекулярного воспаления требует масштабных исследований для оценки взаимосвязи с краткосрочными и долгосрочными исходами заболевания		

Примечание. PRO – patient-reported outcome, UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

(«лечение до цели»). До появления концепции заживления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) терапевтической целью терапии ЯК был простой контроль симптомов, таких как общее самочувствие пациента, абдоминальная боль, ректальное кровотечение, частота стула [2]. В настоящее время концепция «treat to target», в соответствии с положением STRIDE-I (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease), предполагает достижение не только клинической ремиссии, но и эндоскопическое заживление СОТК (индекс Мейо 0–1), нормализацию лабораторных маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка – СРБ, уровня фекального кальпротектина – ФКП). Сформулировано 15 пунктов рекомендаций, из которых 13 получили 100% одобрение экспертов.

STRIDE-II подтвердил долгосрочные цели STRIDE-I по клинической ремиссии и эндоскопическому заживлению СОТК, а также включил такие показатели, как сохранение трудоспособности (в условиях Российской Федерации – отсутствие инвалидности), восстановление и нормализация качества жизни пациентов, а также профилактика отставания в росте и развитии детей [3].

В качестве краткосрочных целей были определены уменьшение интенсивности симптомов заболевания и нормализация сывороточных и фекальных маркеров воспаления. Гистологическая ремиссия в настоящее время не

является конечной мишенью терапии ЯК, но должна оцениваться как показатель глубины ремиссии. Молекулярные признаки воспаления (маркеры кишечной проницаемости) могут быть информативны при оценке активности заболевания у пациентов, у которых сохраняются симптомы заболевания при эндоскопической ремиссии. Поиск маркеров молекулярного воспаления требует масштабных исследований для оценки взаимосвязи с краткосрочными и долгосрочными исходами заболевания (табл. 1) [4].

Клинические рекомендации и конечные точки клинических исследований предлагают клиницистам оценивать эффективность терапии, помимо разрешения клинических симптомов, эндоскопическим заживлением СОТК. «Глубокая ремиссия», определяемая как сочетание клинической ремиссии и эндоскопического заживления слизистой оболочки, была предложена в качестве цели лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в эпоху биологической терапии. Кроме того, недавние исследования показали, что гистологическая ремиссия, помимо эндоскопического заживления СОТК, является наиболее благоприятным фактором прогноза у пациентов с ЯК. Результаты многочисленных исследований в последнее десятилетие демонстрируют, что достижение заживления СОТК свидетельствует о снижении риска оперативного вмешательства, более высокой частоте долговременной

Таблица 2. Микроскопические особенности дифференциальной диагностики ЯК и БК [11]**Table 2. Histological differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease [11]**

	ЯК	БК
Нарушение архитектоники крипт	Диффузно	Сегментарно
Хроническое воспаление	Диффузно, менее выражено проксимально	Сегментарно
Неоднородность воспаления	Менее распространена	Часто
Локализация	Поверхностная трансмукозная оболочка, иногда в подслизистом слое	Трансмурально
Серозит	Отсутствует, за исключением фульминантного колита	Присутствует
Лимфоидная инфильтрация	Часто в слизистом, подслизистом слое	Обычно трансмурально
Гранулемы	Отсутствуют, за исключением разрушения крипт	Присутствуют
Острое воспаление	Диффузно	Сегментарно
Полиморфизм эпителиального слоя крипт	Диффузно	Сегментарно
Крипт-абсцессы	Часто	Менее распространены
Деградация муцина	Выраженная	Незначительная
Нейрональная гиперплазия	Редко	Часто
Мышечная гипертрофия	Отсутствует	Присутствует
Метаплазия клеток Панета	Часто	Менее распространена
Пилорическая метаплазия	Редко	Присутствует

ремиссии, снижении частоты госпитализаций по поводу обострения ЯК, уменьшении потребности в оптимизации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), более низком риске развития колоректального рака, а также низком риске колэктомии [5, 6].

Согласно исследованиям, сохраняющаяся гистологическая активность воспалительного процесса у пациентов с ЯК увеличивает риск колоректальной неоплазии [7, 8], тогда как гистологическая ремиссия позволяет значительно уменьшить дозу и частоту приема глюкокортикостероидов [9].

Тем временем, несмотря на эндоскопические признаки заживления слизистой оболочки, как правило, при гистологическом исследовании отмечается активность заболевания. Хотя пациенты с ЯК, достигшие эндоскопического заживления слизистой оболочки и нормализации лабораторных показателей имеют более благоприятный прогноз, приблизительно у 30–40% из них сохраняется хроническое персистирующее воспаление при гистологическом исследовании биоптатов слизистой кишечника [10].

Гистологическое исследование эндоскопических биопсий или послеоперационного материала остается ключевым этапом диагностики и дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона (БК), а также других колитов, не связанных с ВЗК. Внедрение новых таргетных методов лечения ВЗК, влияющих на иммунную систему пациентов, способствует заживлению СОТК. Это обстоятельство позволяет патоморфологам оценить влияние новых методов лечения больных ВЗК на гистологическую картину биопсийного материала. Европейская организация по изучению БК и ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) и Европейское общество патологии (European Society of Pathology – ESP) совместно разработали консенсус для установления стандартов гистопатологической диагностики при ВЗК. Консенсус направлен на рассмотрение:

- 1) процедур, необходимых для формулировки правильного диагноза;
- 2) особенностей, которые могут быть использованы для анализа эндоскопических биопсий;

3) особенностей, которые могут быть использованы для анализа хирургических образцов;

4) критериев диагностики и дифференциальной диагностики;

5) особых ситуаций, включая ситуации, связанные с проводимой терапией.

Были рассмотрены следующие вопросы. Какое количество признаков должно оцениваться для точной диагностики? Какова роль гистологических методов исследования в мониторинге пациентов, включая поиск дисплазии? Какие методы исследования могут быть использованы для оценки активности заболевания? Рекомендации этого консенсуса основаны на самом высоком уровне уже имеющихся накопленных данных, однако в некоторых областях сохраняются нерешенные проблемы [11].

На основании анализа полученных данных предложены дифференциально-диагностические гистологические признаки ЯК и БК (табл. 2) [11].

Гистологическая ремиссия – предиктор благоприятного прогноза ВЗК

Было проведено несколько систематических анализов, устанавливающих связь между индексами гистологической активности и клинико-эндоскопической ремиссией ЯК [11].

Результаты проспективного наблюдательного исследования V. Narang и соавт. [12] демонстрируют наибольшее значение гистологической ремиссии при ЯК по сравнению с эндоскопической ремиссией. В исследовании из 46 пациентов, достигших эндоскопической ремиссии в течение 6 мес, выполнено 4 биопсии из ректосигмоидных областей. Согласно критериям K. Geboes и соавт., индекс Гебса 0/1 балл расценивался как гистологическая ремиссия [13].

Гистологическая ремиссия достигнута у 67,3% (31/46) больных, тогда как у 32,7% (15/46) сохранялась гистологическая активность: у 86,6% (13/15) в виде эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в собственной пластинке, у 93,3% (14/15) сохранялся криптит или наличие крипт-абсцессов 53,3% (8/15). Кроме того, через 1 год наблюдения

частота стойкой клинической ремиссии оказалась достоверно выше у пациентов с гистологической ремиссией, чем у пациентов, имеющих признаки гистологической активности (87,1% против 46,6%, $p=0,006$). При многофакторном анализе рецидивы ЯК зависели от индекса гистологической активности ($p<0,001$), но не от возраста, пола, длительности клинической ремиссии, степени активности воспалительного процесса или индекса эндоскопической активности Мейо. Было показано, что наличие лимфоцитарной или плазмочитарной инфильтрации не имело значения для клинического течения ЯК ($p=1,000$), и это отличается от предшествующих публикаций [12].

Недавнее исследование М. Mosli и соавт. [14] показало, что плазмочитарная инфильтрация имеет самый низкий коэффициент корреляции с эндоскопической активностью. Таким образом, оценка плазмочитарной инфильтрации с помощью гистологического индекса активности может быть менее чувствительной для оценки прогноза течения ЯК. Данное исследование является первым, которое демонстрирует несоответствие между эндоскопической и гистологической ремиссией ЯК. В работе установлено, что гистологическая ремиссия служит наиболее значимой конечной точкой, нежели эндоскопическая ремиссия у пациентов с ЯК, для оценки прогноза течения заболевания. Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки и невалидированный гистологический индекс.

Соответственно, для установления гистологической ремиссии как важнейшего маркера прогноза больных ЯК необходимы многоцентровые проспективные исследования, включающие большое число пациентов. Поскольку гистологические особенности ЯК варьируют в зависимости от стадии заболевания, для объективной оценки гистологической активности необходимы гистологические балльные системы.

Гистологические индексы были разработаны после того, как S. Truelove и соавт. впервые ввели гистологическую систему подсчета баллов для пациентов с ЯК в 1956 г. [15]. Система подсчета баллов, созданная К. Geboes и соавт. [13] (индекс Гебса), наиболее часто используется для гистологических оценок во многих клинических исследованиях, но она имеет некоторые ограничения, связанные с валидацией (табл. 3).

Согласно Кокрановскому обзору М. Mosli и соавт. [16], в настоящее время количество гистологических индексов ЯК достигает 30. Некоторые из них оценивают наличие и степень либо острого, либо хронического воспаления, наличие клеточной инфильтрации в пределах собственной пластинки (lamina propria) и эпителия, нарушение архитектоники и целостности эпителия СОТК. Однако только 11 из этих индексов нашли свое применение в реальной практике.

Среди них гистологические индексы Nancy и Robarts были использованы для валидации и надежности признаков, валидности содержания, конструкций и критериев. Однако ни один из гистологических индексов для ЯК не был полностью валидирован.

А. Marchal-Bressenot и соавт. [17] разработали валидированный индекс для оценки гистологической активности при ЯК, а именно индекс Nancy (NHI).

NHI состоит из 3 гистологических элементов, определяющих 5 степеней активности заболевания: отсутствие значимого гистологического заболевания (степень 0), хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов (степень 1), незначительно активная болезнь (степень 2), умеренно активная болезнь (степень 3) и тяжелая активная болезнь (степень 4).

Таблица 3. Гистологическая шкала Гебса: степени воспаления СОТК [13]

Table 3. Histological index of Geboes: the degree of inflammation of the colon mucosa [13]

Патогистологические показатели	Баллы
Структурные изменения	Степень 0
Нормальная структура	0.0
Незначительные патологические изменения	0.1
Умеренные диффузные или мультифокальные изменения	0.2
Выраженные диффузные или мультифокальные изменения	0.3
Хроническая воспалительная инфильтрация	Степень 1
Не повышена	1.0
Незначительная	1.1
Умеренная	1.2
Значительная	1.3
Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки	Степень 2
Нет	2А (эозинофилы)
Не повышена	2А.0
Незначительная	2А.1
Умеренная	2А.2
Значительная	2А.3
Нейтрофилы в собственной пластинке	2В (нейтрофилы)
Отсутствуют	2В.0
Незначительное увеличение	2В.1
Умеренное увеличение	2В.2
Значительное увеличение	2В.3
Межэпителиальные нейтрофилы	Степень 3
Отсутствуют	3.0
Вовлечено менее 5% крипт	3.1
Вовлечено менее 50% крипт	3.2
Вовлечено более 50% крипт	3.3
Деструкция крипт	Степень 4
Отсутствует	4.0
Возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт	4.1
Возможны признаки истончения	4.2
Явная деструкция крипт	4.3
Эрозивное или изъязвленное, грануляции	Степень 5
Отсутствие эрозий, язв и грануляций	5.0
Пролиферация эпителия в области воспаления	5.1
Возможно эрозивное – очаговая отслойка	5.2
Явные эрозии	5.3
Язва или грануляционная ткань (псевдополипы)	5.4

Кроме того, М. Mosli и соавт. [14] разработали индекс Roberts (RHI), который имеет также высокую валидацию.

RHI состоит из 4 элементов: хронический воспалительный инфильтрат (4 уровня), нейтрофильная инфильтрация lamina propria (4 уровня), нейтрофилы в эпителии (4 уровня) и эрозия или изъязвление (4 уровня). Общий балл колеблется от 0 (отсутствие активности заболевания) до 33 (тяжелая активность заболевания). Тем не менее эти 2 новых гистологических индекса не были полностью валидированы и имеют некоторые ограничения, так как прогностическая ценность данных индексов еще недостаточно изучена.

В. Christensen и соавт. [18] сообщили, что нормализация гистологической структуры слизистой оболочки связана с более благоприятными клиническими исходами ЯК по сравнению с улучшением гистологической картины в виде снижения активности воспаления, и является более важным прогностическим критерием, чем только эндоскопическое заживление СОТК. Однако только 10% пациентов имели полную нормализацию гистологической структуры СОТК во всех топографических участках [18]. В этом исследовании пациенты разделены на три группы:

- 1) с полной нормализацией гистологической структуры слизистой оболочки;
- 2) с улучшением гистологической картины в виде снижения воспалительных проявлений;
- 3) с высокой гистологической активностью.

Гистологические данные сравнивались с клиническими и эндоскопическими. Авторы настоящего исследования предполагают, что гистологическая оценка активности заболевания должна быть частью эндоскопической оценки при ВЗК.

Тенденция современной терапии ЯК направлена на достижение гистологической ремиссии, а не только эндоскопического заживления слизистой оболочки. Тем не менее не существует однозначного ответа на вопрос, должна ли гистологическая ремиссия быть целью лечения больных ЯК в реальной клинической практике. Во-первых, согласованного понятия гистологической ремиссии еще не определено. Хотя многочисленные исследования ставили гистологическую ремиссию в качестве основной цели, единой унифицированной формулировки понятия «гистологическая ремиссия» нет. Во-вторых, ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован. Недавно были разработаны 2 новых гистологических индекса, однако эти индексы до сих пор не применялись в крупномасштабных клинических исследованиях и их прогностическая ценность еще не определена.

Следует также рассмотреть технические аспекты оптимизации гистологических исследований. Необходим глобальный стандартизированный консенсус также в отношении количества образцов материала, необходимых для оптимального обследования, анатомического расположения образца материала и сроков забора после проведенного лечения. Наконец, остается открытым вопрос о том, как концепция гистологической ремиссии должна применяться в клинической практике. Эндоскопическое заживление слизистой оболочки, которое является конечной точкой концепции «*treat to target*», в настоящее время не может быть достигнуто у 100% пациентов с ЯК; еще труднее достичь гистологической ремиссии.

Согласно данным отечественных исследователей, персистенция хронического воспаления с признаками активности (наличие нейтрофилов в инфильтрате и криптит) и структурными изменениями слизистой оболочки (отсут-

ствие гистологической ремиссии) выявлена у 29,3% больных ЯК и 37,5% – БК (всего у 31,6% больных). Сохранение хронического воспаления без признаков активности и/или структурные изменения слизистой оболочки (неполная гистологическая ремиссия) обнаружены у 80,5, 81,25 и 80,7% больных соответственно. Полная гистологическая ремиссия при отсутствии воспалительных и структурных изменений слизистой оболочки отмечена только у 19,5, 18,75 и 19,3% больных соответственно [10].

Новые возможности терапии ВЗК

В настоящее время в рамках клинических исследований по оценке эффективности препарата для терапии как ЯК, так и БК осуществляется оценка достижения степени гистологической ремиссии по индексам Geboes и Roberts. Гистологическую ремиссию определяли как оценку по шкале Geboes <3,1 (коррелирует с отсутствием нейтрофилов в эпителии) и гистопатологический индекс Roberts <6 (отсутствие гранулоцитов при биопсии слизистой оболочки кишки).

Данные регистрационного клинического исследования UNIFI у пациентов с ЯК, получавших устекинумаб, показали, что гистологического улучшения (определяемого как совокупность нейтрофильной инфильтрации менее чем в 5% крипт и без разрушения крипт, эрозий, язв или грануляционной ткани) с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки на 44-й неделе достигли 61% (99 из 167) пациентов против 38% (113 из 198) пациентов, получивших только индукционный курс терапии устекинумабом ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо в каждой группе) [19]. Следует отметить, что ранее наблюдаемые положительные результаты применения устекинумаба, подтвержденные клинико-эндоскопическими исследованиями у больных с среднетяжелой и тяжелой БК, также ассоциированы с улучшением гистологических показателей воспалительного процесса, а именно уменьшением степени лимфоплазмощитарной и нейтрофильной инфильтрации и повреждения СОТК. Особенно значимый эффект наблюдался при поддерживающей терапии устекинумабом каждые 8 недель по сравнению с применением раз в 12 недель [20].

Степени гистологической ремиссии и гистологического улучшения по результатам проспективного клинического исследования LOVE-CD при проведении терапии ведолизумабом у 110 пациентов с БК демонстрируют, что гистологической ремиссии через 26 недель достигли 43 из 67 (64,2%) пациентов по шкале Geboes и 37 из 56 (66,1%) по шкале Roberts [21].

Наряду с ГИБП одним из новых перспективных методов лечения больных ЯК и БК является биологическая терапия с использованием аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга. В некоторых случаях одновременно с МСК пациенты получают сопутствующую антицитокиновую или иммуносупрессивную терапию. В настоящее время имеются данные, что новая стратегия терапии ЯК с применением МСК как в комбинации с ГИБП, так и без способствует достижению гистологической ремиссии ЯК [22–24].

В научных публикациях, посвященных изучению достижения гистологической ремиссии ВЗК, уделяется внимание анализу общепринятых гистологических критериев диагностики активности ВЗК у больных с эндоскопической ремиссией, определяемой как заживление слизистой оболочки кишки; выявлению статистически значимых корреляций между эндоскопической и гистологической активностью с концентрацией ФКП и другими иммунобиологическими маркерами [10, 25, 26]. Прогностическое значение заживления слизистой

оболочки было впервые выявлено R. Wright и соавт. еще в 1966 г. [27], но этот термин рассматривается как неоднозначный, так как может быть связан как с эндоскопическими, так и с гистологическими аспектами, и в настоящее время его стандартизированного определения не существует [11, 26, 28].

Заключение

Тенденция современной терапии ЯК направлена на достижение гистологической ремиссии, а не только на эндоскопическое заживление слизистой оболочки кишки, уменьшение активности воспалительного процесса, увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты рецидивов заболевания. Биологическая терапия и клеточная терапия как наиболее эффективные и современные методы противовоспалительной терапии ВЗК позволяют достичь целей новой концепции STRIDE-II, а также, в недалеком будущем, включить гистологическую ремиссию в достижимую, а не только желаемую цель консенсуса STRIDE-II.

Тем не менее согласованного понятия гистологической ремиссии еще не определено, ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован. Необходима единая унифицированная формулировка понятия «гистологическая ремиссия» на основании анализа многоцентровых исследований и принятия консенсуса по данному вопросу. Возможность полного восстановления нормальной структуры СОТК при ЯК является трудновыполнимой задачей. Как показали результаты многочисленных исследований, критерии оценки морфологической диагностики гистологической ремиссии достаточно противоречивы и являются предметом дальнейшей дискуссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
МСК – мезенхимальные стромальные клетки
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СРБ – С-реактивный белок

ФКП – фекальный кальпротектин
ЯК – язвенный колит
ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) – Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита
ESP (European Society of Pathology) – Европейское общество патологии
STRIDE – Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ИРЕСС, 2017 [Khat'kov IE, Parfenov AI, Kniazev OV, et al. Inflammatory bowel diseases in the practice of a therapist and surgeon. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38. DOI:10.1038/ajg.2015.233
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874-83. DOI:10.14309/ajg.00000000000000183
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):483-9.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2010.12.028
- Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:685-90. DOI:10.1038/ajg.2016.50
- Bopanna S, Roy M, Das P, et al. Role of random biopsies in surveillance of dysplasia in ulcerative colitis patients with high risk of colorectal cancer. *Intest Res*. 2016;14:264-9. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.264
- Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res*. 2016;14:202-10. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.202
- Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65:408-14. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.202
- Тертышный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017;79(3):3-9 [Tertychnyi AS, Akhrieva KhM, Maev IV, et al. Problemy diagnostiki gistologicheskoi remissii u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. *Arkhiv patologii*. 2017;79(3):3-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20177933-9
- Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51. DOI:10.1016/j.crohns.2013.06.001
- Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16:55-61. DOI:10.5217/ir.2018.16.1.55
- Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:404-9. DOI:10.1136/gut.47.3.404
- Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66:50-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310393
- Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1956;1:1315-18. DOI:10.1136/bmj.1.4979.1315
- Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:564-75. DOI:10.1097/01.MIB.0000437986.00190.71
- Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2017;66:43-9. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310187
- Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1557-64.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.02.016
- Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):997-1006.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2019.05.067
- Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2052-64. DOI:10.1053/j.gastro.2020.08.037
- Li K, Friedman JR, Chan D, et al. Effects of Ustekinumab on Histologic Disease Activity in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1019-31.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.037

22. Knyazev O, Kagramanova A, Kulakov D, et al. Combined therapy with adalimumab and mesenchymal stromal cells contributes to reduction in the degree of inflammation in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(Suppl. 1):S350. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijy222.600
23. Knyazev O, Kagramanova A, Lishchinskaya A, et al. Combined therapy with mesenchymal stromal cells and vedolizumab contributes to deep remission in ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8S):628. DOI:10.1177/2050640619854663/journals.sagepub.com/home/ueg
24. Князев О.В., Парфенов А.И. Клеточные технологии и биологическая терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника. М.: Вита-ПРЕСС, 2020 [Kniazev OV, Parfenov AI. Cell technologies and biological therapy of chronic inflammatory bowel diseases. Moscow: Vita-PRESS, 2020 (in Russian)].
25. Malvão LD, Madi K, Esberard BC, et al. Fecal calprotectin as a noninvasive test to predict deep remission in patients with ulcerative colitis. *Medicine*. 2021;100:3(e24058). DOI:10.1097/MD.00000000000024058
26. Щукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М., и др. Оценка гистологических показателей у больных с клинической ремиссией язвенного колита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6:39-43 [Shchukina OB, Kondrashina EA, Kharitidis AM, et al. Assessment of histological parameters in patients with clinical remission of ulcerative colitis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6:39-43 (in Russian)]
27. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis*. 1966;11:847-57. DOI:10.1007/BF02233941
28. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86. DOI:10.1053/j.gastro.2006.12.038
- Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Рациональный подход к лечению пациентов с функциональной диспепсией

А.С. Казаков¹, С.К. Зырянов¹, Е.А. Ушкалова^{✉1}, Е.К. Насретдинова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Замедление моторики желудка, или синдром диспепсии, – один из самых частых в современной гастроэнтерологии. Симптомы замедленной моторики (диспепсии) встречаются при таких заболеваниях, как гастриты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия и др. Функциональная диспепсия является одним из наиболее частых функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, возникающих главным образом в результате замедления моторики, повышения висцеральной гиперчувствительности. В России наиболее часто таким пациентам ставится диагноз «хронический гастрит». Зачастую в связи с некорректным интерпретированием симптомов действия врачей могут привести к нерациональному использованию разных групп лекарственных средств. К основным вариантам рациональной фармакотерапии относится применение прокинетики, ингибиторов протонной помпы. Нарушения моторики – основной патогенетический механизм формирования функциональной диспепсии. Прокинетики являются 1-й линией терапии моторных нарушений желудка, однако цизаприд уже давно снят с продажи из-за кардиотоксичности, использование домперидона и метоклопрамида ограничено из-за нежелательных реакций, поэтому в настоящее время единственным прокинетиком, который может использоваться в повседневной клинической практике, является итоприда гидрохлорид. В рефрактерных случаях еще одним эффективным вариантом лечения являются трициклические антидепрессанты и психотерапевтические подходы.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, прокинетики, метаанализ, рациональная фармакотерапия

Для цитирования: Казаков А.С., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Насретдинова Е.К. Рациональный подход к лечению пациентов с функциональной диспепсией. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 982–985. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200984

REVIEW

Rational treatment of patients with functional dyspepsia

Alexander S. Kazakov¹, Sergey K. Zyryanov¹, Elena A. Ushkalova^{✉1}, Elena K. Nasretdinova²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Children's Medical Center Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Functional dyspepsia is one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract, which resulted from impaired motor skills, visceral hypersensitivity, increased mucosal permeability, disorders of the autonomic nervous system, etc. There is no specific therapy for this disease, which often leads to the irrational use of various groups of drugs. Drug therapy is recommended only during periods of symptoms. The main options of pharmacotherapy include the use of proton pump inhibitors, phytotherapeutic drugs, eradication therapy of *Helicobacter pylori*. Against the background of possible motor disorders, prokinetics are also one of the possible treatment options, but cisapride has long been withdrawn from sale due to cardiotoxicity, the use of domperidone and metoclopramide is limited due to side effects, especially with long-term therapy, so currently the only prokinetic that can be used in everyday clinical practice is itopride. In refractory cases, tricyclic antidepressants and psychotherapeutic approaches are another effective treatment option.

Keywords: functional dyspepsia, prokinetics, meta-analysis, rational pharmacotherapy

For citation: Kazakov AS, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Nasretdinova EK. Rational treatment of patients with functional dyspepsia. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 982–985. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200984

Термин «диспепсия» обобщает спектр жалоб, которые пациент локализует в верхней части живота и которые включают боль и жжение в эпигастрии, чувство тяжести, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту и рвоту [1, 2]. Диспептические жалобы, связанные с замедленной моторикой, в основном проявляются хронически, в виде периодических обострений, в основе которых могут быть органические (на-

пример, гастрит, гастродуоденит, язва желудка, рефлюксная болезнь, заболевания поджелудочной железы и т.д.) или функциональные причины (функциональная диспепсия), но могут возникать остро, например, при гастроэнтерите [3, 4].

При диагностическом обследовании у пациентов с диспепсией в 20–30% случаев выявляются органические причины развития симптомов заболевания, а диагноз

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; тел.: +7(916) 602-10-30; e-mail: eushk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4165-1726

Казаков Александр Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН.

ORCID: 0000-0003-2665-796X

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН.

ORCID: 0000-0002-6348-6867

Насретдинова Елена Кенсариновна – врач-гастроэнтеролог ФГБУ ДМЦ УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4310-7708

[✉]Elena A. Ushkalova. E-mail: eushk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4165-1726

Alexander S. Kazakov. ORCID: 0000-0003-2665-796X

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Elena K. Nasretdinova. ORCID: 0000-0003-4310-7708

«функциональная диспепсия» выставляется только в том случае, если в ходе комплексной диагностики, включая эндоскопию, не обнаруживаются какие-либо структурные или биохимические отклонения, способные привести к развитию данной симптоматики [1–4]. Такие сопутствующие состояния, как холелитиаз, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрозии желудка не обязательно объясняют симптомы и, следовательно, не противоречат диагнозу [5].

Согласно Римским критериям последнего IV пересмотра [1], функциональная диспепсия определяется:

- как стойкая или рецидивирующая диспепсия более 3 мес в течение последних 6 мес;
- без доказательств органической причины при эндоскопической оценке, которая могла бы объяснить симптомы;
- без указаний на то, что происходит облегчение симптоматики диспепсии после акта дефекации или что существует какая-либо связь с нарушениями стула.

Согласно данным критериям, функциональная диспепсия делится по главным симптомам на два основных клинических варианта течения заболевания:

- синдром боли в эпигастрии – преимущественно проявляется болью и ощущениями жжения в эпигастрии;
- постпрандиальный дистресс-синдром – чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение.

Функциональная диспепсия является довольно распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), общая распространенность составляет 21,8%, хотя этот результат может различаться в зависимости от страны [6–12].

После постановки диагноза функциональной диспепсии основное внимание в лечении следует уделять интенсивному обучению пациента [13], поскольку для успеха лечения крайне важно объяснить пациенту природу расстройства простыми и понятными словами, а также обсудить возможные варианты лечения. В настоящее время рекомендуются следующие общие немедикаментозные меры [13]:

- четкое сообщение диагноза с интерпретацией результатов диагностического обследования («заверение» в отсутствии клинической картины злокачественного новообразования), что является важным элементом лечения, учитывая значимость роли психологических факторов в патогенезе развития заболеваний у пациентов с функциональным расстройством;
- разъяснение причин развития симптоматики;
- методики расслабления и релаксации;
- психотерапевтическая консультация.

Диета играет незначительную роль в лечении функциональной диспепсии, однако регулярное питание, отказ от обильных приемов пищи и тщательное пережевывание пищи также могут быть полезны в случае функциональной диспепсии, в то время как прием пищи с высоким содержанием жиров или быстрое поглощение пищи замедляет опорожнение желудка и может привести к обострению симптомов диспепсии [14].

Медикаментозная терапия рекомендуется только в периоды острого проявления или обострения хронического течения заболевания, когда наблюдается выраженная симптоматическая картина [15]. Из-за отсутствия четкой причинно-следственной связи между развитием симптомов и органических нарушений со стороны внутренних органов обычно медикаментозная терапия функциональной диспепсии ограничена по времени и всегда основывается на первичных жалобах. Крайне важно, чтобы реалистичные

цели лечения были согласованы с пациентом, при этом основное внимание должно уделяться разрыву патогенетических звеньев заболевания с помощью разных групп лекарственных средств, которые следует применять систематически [16].

К основным вариантам фармакотерапии относятся применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетиков, а также возможно психотерапевтическое лечение с применением антидепрессантов [17].

Многочисленные рандомизированные контролируемые международные исследования ИПП продемонстрировали значительный положительный эффект при их применении на фоне функциональной диспепсии [18, 19]. Однако эффекты ИПП ограничиваются только облегчением болевого синдрома в эпигастрии или устранением симптомов диспепсии с сопутствующим рефлюксом, в то время как на нарушения моторики в виде постпрандиального диспепсического синдрома данная группа не оказывает клинически значимого терапевтического эффекта.

Симптомы диспепсии не всегда специфичны и могут быть проявлением инфекции *Helicobacter pylori*. Поэтому при дифференциальной диагностике всегда следует проводить поиск возбудителя, согласно стратегии «test and treat». [20, 21]. Следует помнить, что некоторые группы препаратов могут влиять на результаты тестирования на *H. pylori*, в связи с этим должны быть заблаговременно отменены, в частности антациды, препараты висмута трикалия дицитрата, ИПП. При принятии решения о начале антихеликобактерной терапии у пациентов с симптомами диспепсии всегда необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты антибиотикотерапии, а также то, что после эрадикации *H. pylori* только у 10% пациентов развивается долгосрочная бессимптомная ремиссия, в то время как у остальных пациентов симптомы диспепсии довольно быстро возвращаются или сохраняются даже после того, как было достигнуто полное уничтожение *H. pylori* в слизистой оболочке желудка [20–32].

Хотя патогенез функциональной диспепсии еще далеко не полностью изучен, хорошо известно, что перистальтика ЖКТ и висцеральная чувствительность играют очень важную роль [4, 17] в возникновении симптомов. Поэтому использование прокинетических препаратов для лечения таких пациентов является клинически обоснованным. Однако, несмотря на то, что прокинетики улучшают симптомы у пациентов с функциональной диспепсией, уменьшая желудочно-пищеводный рефлюкс, способствуя опорожнению желудка и улучшая желудочную регуляцию, большая часть препаратов не подходит для систематического применения [17, 24–26]. Так, систематическое применение метоклопрамида связано с высокой частотой нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, доперидон может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности: удлинение интервала QT, нарушения ритма, внезапная сердечная смерть; повышать уровень пролактина в сыворотке и вызывать гинекомастию и галакторею, а цизаприд более не применяется из-за высокого риска удлинения интервала QT и тяжелых аритмий [24–26]. Итоприда гидрохлорид – прокинетик, имеющий совершенно иной механизм действия в отличие от других препаратов этой группы, он является как антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов, так и ингибитором ацетилхолинэстеразы [27]. Он не вызывает побочных реакций со стороны центральной нервной системы, поскольку его высокая полярность не позволяет ему преодолевать гематоэнцефалический барьер, практически не повышает

уровень пролактина и не удлиняет интервал QT [24–27]. Кроме того, итоприд вызывает меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с другими прокинетиическими препаратами, так как метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, в то время как большинство других прокинетииков метаболизируются системой цитохромов P450 [28]. Несколько крупных метаанализов показывают, что итоприда гидрохлорид превосходит другие прокинетиики и плацебо в разрешении симптомов функциональной диспепсии, а также достоверно улучшает качество жизни пациентов, а при его применении отмечается хорошая переносимость, поскольку частота возникновения нежелательных реакций не отличается от плацебо [24–26]. Таким образом, итоприда гидрохлорид является фактически единственным прокинетиическим активным препаратом, который доказал эффективность в контролируемых исследованиях и безопасен при систематическом применении, что делает его применение наиболее рациональным выбором для лечения функциональной диспепсии среди данной группы препаратов.

В настоящее время нет убедительных доказательств в пользу применения гомеопатических средств или пробиотиков в комплексной терапии функциональной диспепсии [17]. Другие методы дополнительной терапии, такие как иглоукалывание или применение спазмолитиков, по данным исследований дают неоднозначные терапевтические эффекты, поэтому они не рекомендуются при лечении функциональной диспепсии [4, 15]. Так, например, тримебутин, относящийся к спазмолитическим препаратам, не должен считаться рациональным выбором для лечения функциональной диспепсии, поскольку данные проведенного метаанализа показывают [24], что информация, касающаяся эффектов тримебутина, может быть недостоверной в связи со скудной представленностью в клинических исследованиях и из-за маленькой численности исследованной популяции. Кроме того, следует обратить внимание на выводы, к которым пришли авторы метаанализа, а именно на то, что относительно небольшое число исследований, оценивающих эффективность применения тримебутина, может частично объяснить несоответствия и неоднозначность эффектов применения спазмолитика при лечении функциональной диспепсии, а также может являться причиной завышения сравнительной эффективности препарата [24]. В остальных крупных метаанализах авторы рассматривали эффективность разных групп препаратов при

лечении функциональной диспепсии, однако тримебутин не посчитали нужным включить в исследование [25, 26].

Антидепрессанты используются в случае неэффективности других видов фармакотерапии для лечения функциональной диспепсии. Доказано, что трициклические антидепрессанты могут значительно уменьшить тяжесть симптомов диспепсии, особенно в случае развития болей в эпигастриальной области, а ингибиторы обратного захвата серотонина – нет [29]. Имеются также данные, подтверждающие эффективность психотерапии, которые следует учитывать, особенно в случае устойчивой функциональной диспепсии к другим видам терапии [15, 30].

Заключение

Таким образом, стратегия рационального подхода к лечению пациентов с функциональной диспепсией включает в себя проведение диагностики, в том числе аппаратной, для исключения органической причины развития жалоб пациентов, с последующей фармакотерапией в зависимости от результатов. Стратегия наблюдения без какого-либо вмешательства, в том числе лекарственного, обычно неосуществима, поскольку пациенты как правило обращаются к врачу в период выраженной симптоматики с желанием получения немедленной помощи. При функциональной диспепсии в первую очередь следует использовать прокинетиические препараты (например, итоприда гидрохлорид как самый эффективный и безопасный из данной группы препаратов). Итоприда гидрохлорид также можно назначить эмпирически при отсутствии у пациента специфических «красных флагов», так как он, в отличие от ИПП, не влияет на результаты теста на *H. pylori*. При выраженном синдроме эпигастриальной боли будет обоснованным назначение ИПП. Если есть сопутствующая инфекция *H. pylori*, должна быть рекомендована эрадикационная терапия в соответствии с национальными рекомендациями. В случае неэффективности всех перечисленных видов фармакотерапии для лечения функциональной диспепсии и после соответствующего обследования на выявление признаков тревожности, депрессии или стресса следует рассмотреть возможность применения антидепрессантов и психотерапевтических методов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:830-7. DOI:10.1016/j.cgh.2010.05.031
3. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG. Clinical Guideline: Management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988-1013. DOI:10.1038/ajg.2017.154
4. Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:467-73. DOI:10.1097/MOG.0000000000000306
5. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373:1853-63. DOI:10.1056/NEJMr1501505
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64:1049-57. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307843
7. Kwan AC, Bao T, Chakkaphak S, et al. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:796-802. DOI:10.1046/j.1440-1746.2003.03081.x
8. Eggleston A, Farup C, Meier R. The domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST): design, subjects and methods. *Scand J Gastroenterol*. 1999;231(Suppl.):9-14.
9. Talley NJ, Tack J, Ptak T, et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57:740-6. DOI:10.1136/gut.2007.132449

10. Mahadeva S, Yadav H, Everett SM, et al. Economic impact of dyspepsia in rural and urban malaysia: a population-based study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18:43-57. DOI:10.5056/jnm.2012.18.1.43
11. Madisch A, Hotz J. Gesundheitsökonomische Aspekte der funktionellen Dyspepsie und des Reizdarmsyndroms. *Gesundh Ökon Qual Manag.* 2000;5:32-5.
12. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:561-71. DOI:10.1111/apt.12355
13. Madisch A, Miehke S, Labenz J. Management of functional dyspepsia: Unsolved problems and new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6577-81. DOI:10.3748/wjg.v11.i42.6577
14. Keshteli AH, Feizi A, Esmailzadeh A, et al. Patterns of dietary behaviours identified by latent class analysis are associated with chronic uninvestigated dyspepsia. *Br J Nutr.* 2015;113:803-12. DOI:10.1017/S0007114514004140
15. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17081. DOI:10.1038/nrdp.2017.81
16. Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(2):84-8.
17. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020;396(10263):1689-702. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
18. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011194. DOI:10.1002/14651858.CD011194.pub3
19. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.012
20. Fischbach W, Malfertheiner P, Jansen LP, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol.* 2016;54:327-63. DOI:10.1055/s-0042-102967
21. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:241-7. DOI:10.1097/MCG.0b013e31829f2e25
22. Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167:160-8. DOI:10.1007/s10354-017-0557-3
23. Hohenester B, Rühl A, Kelber O, Schemann M. The herbal preparation STW5 has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:765-73. DOI:10.1111/j.1365-2982.2004.00548.x
24. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:83. DOI:10.1186/s12876-017-0639-0
25. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):8-21. DOI:10.1111/apt.16072
26. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD009431. DOI:10.1002/14651858.CD009431.pub3
27. Elmokadem EM, El Borolossy RM, Bassiouny AM, et al. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:126. DOI:10.1186/s12876-021-01712-w
28. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastropromotkinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1231-7.
29. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:410-20. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310721
30. Orive M, Barrio I, Orive VM, et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res.* 2015;78:563. DOI:10.1016/j.jpsychores.2015.03.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита

А.В. Емельянов✉

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

Аннотация

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих от 10 до 40% населения в разных странах мира, в том числе и в России. Оно является значимым фактором риска развития бронхиальной астмы и болезней верхних дыхательных путей, существенно ухудшает качество жизни пациентов, оказывая отрицательное влияние на качество их сна, способность к обучению, производительность труда, может вызывать депрессию и тревогу, повышает риск производственного травматизма и из-за широкой распространенности имеет высокую стоимость лечения. Предпосылками создания для терапии АР фиксированных комбинаций, содержащих интраназальные глюкокортикостероиды и H₁-антигистаминные средства, явилась потребность большинства пациентов в нескольких препаратах из-за тяжести его течения, недостаточный контроль заболевания при монотерапии, фармакологические свойства входящих в состав компонентов и результаты выполненных клинических исследований. В настоящем обзоре обсуждаются характеристики новой интраназальной комбинации, содержащей мометазона фуроат (МФ) и олопатадин (ОЛО). Результаты выполненных двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых исследований свидетельствуют о том, что она уменьшает выраженность назальных и глазных симптомов сезонного и круглогодичного АР. Назальный спрей МФ/ОЛО улучшает качество жизни и характеризуется хорошей безопасностью. Эффективность комбинации МФ/ОЛО выше, чем у входящих в ее состав отдельных компонентов. Быстрота действия, выраженное и стойкое (в течение 12 мес) влияние на симптомы способны повысить приверженность пациентов проводимому лечению и улучшить контроль АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, фиксированные комбинации, мометазона фуроат, олопатадин

Для цитирования: Емельянов А.В. Комбинированная терапия как современное направление лечения аллергического ринита. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 986–990. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200995

REVIEW

Combine therapy as a modern approach to treatment of allergic rhinitis

Alexander V. Emelyanov✉

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

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one the most common allergic diseases affecting from 10 to 40% of the population in different countries, including Russia. AR is a risk factor of bronchial asthma, other upper airway disease and may decrease patient quality of life, their productivity, increase probability of occupational traumatism, depression and anxiety. AR also presents a substantial economic burden. The rationale to use fixed dose combination of intranasal steroids and topical H₁ antihistamines includes suboptimal control of symptoms by monotherapy, its complementary pharmacologic activity and the results of clinical trials. This review focused on fixed dose combination of intranasal mometasone furoate and olopatadine. Double blind placebo-controlled and open clinical trials have confirmed that this combination decreased severity of nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial AR, improved patient quality of life and had a good tolerability. Its efficacy was higher than those of monotherapy. Fast onset of action and sustainable effect on symptoms (during 1 yr) may improve adherence patients to the treatment and control of symptoms of AR.

Keywords: allergic rhinitis, fixed dose combinations, mometasone furoate, olopatadine

For citation: Emelyanov AV. Combine therapy as a modern approach to treatment of allergic rhinitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 986–990. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200995

Введение

Последние десятилетия характеризуются ростом числа пациентов с аллергическими заболеваниями, из которых наиболее распространенным является аллергический ринит (АР). Установлено, что АР страдают от 10 до 40% населения в разных странах мира, в том числе и в России. Это заболевание – значимый фактор риска развития бронхиальной астмы и болезней верхних дыхательных путей (хронического синусита, отита, евстахиита и др.). Оно существенно ухудшает качество жизни пациентов, отрицательно влияя на качество их сна, способность к обучению, производительность труда, может вызывать депрессию, тревогу и повышать риск производственного травматизма [1].

Исследования, выполненные в разных странах мира, показали высокий уровень затрат на лечение АР из-за его широкой распространенности. Так, в Швеции прямые и непрямые расходы составили 961,1 евро на 1 пациента с АР в год, что с учетом численности населения страны достигает 1,3 млрд евро в год [2]. Непрямые экономические потери от нелеченого АР, связанные с абсентеизмом (случаями временной нетрудоспособности) и презентеизмом (когда заболевший работник проводит на рабочем месте больше времени, чем это необходимо, из-за опасений потерять работу, но работает неэффективно) пациентов, в странах Европейского союза варьируют от 55 до 155 млн евро в год (в среднем 2405 евро в год на 1 больного), а в США – 5,2 млрд дол. США в год [3, 4].

Информация об авторе / Information about the author

✉Емельянов Александр Викторович – д-р мед. наук, проф.
Тел.: +7(812)970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru;
ORCID: 0000-0002-8574-6869

✉Alexander V. Emelyanov. E-mail: emelav@inbox.ru;
ORCID: 0000-0002-8574-6869

Ведение АР

В международных и национальных рекомендациях для лечения АР предусмотрены элиминация этиологического значимого аллергена, сублингвальная и подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия, фармакотерапия и обучение пациентов. К рекомендуемым лекарственным препаратам относятся пероральные и топические H_1 -антигистаминные препараты II поколения, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), кромоны (интраназальные и глазные), антииммуноглобулин Е (омализумаб). В качестве средств «неотложной помощи» рекомендованы деконгестанты, топические холинолитики и системные ГКС [5]. Эти препараты используются в виде ступенчатой терапии в зависимости от контроля заболевания, для оценки которого рекомендуется визуальная аналоговая шкала [5].

Показано, что значительная часть пациентов (63–76%) имеют среднетяжелое и тяжелое течение АР [6–9], в связи с чем вынуждены использовать несколько лекарственных средств для его лечения.

Одной из наиболее часто используемых в клинической практике для лечения АР является фиксированная комбинация, содержащая ИнГКС и топические H_1 -антигистаминные средства. Предпосылками для ее создания стали потребность большинства пациентов с АР в нескольких препаратах, недостаточный контроль заболевания при монотерапии, фармакологические свойства входящих в состав компонентов и результаты выполненных клинических исследований.

В статье обсуждаются характеристики новой фиксированной комбинации, содержащей ИнГКС мометазона фуорат (МФ) и H_1 -антигистаминный препарат олопатадин – ОЛО (Риалтрис, назальный спрей, в 1 дозе 25/665 мкг, режим дозирования: 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день), которая недавно зарегистрирована в России для лечения сезонного (САР) и круглогодичного (КАР) АР у взрослых и детей с 12 лет.

Фармакологические свойства МФ и ОЛО

МФ – хорошо известный ИнГКС, который используется для лечения и профилактики АР с 1998 г. Он обладает высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам, подавляет раннюю и позднюю фазу иммуноглобулин Е-зависимой реакции, обладает выраженным и длительным (до 24 ч) противовоспалительным эффектом, а также низкой (<1%) биодоступностью. МФ уменьшает выраженность назальных (заложенность носа, зуд, чиханье, ринорею) и глазных симптомов АР. Показано, что его длительное использование не приводит к атрофии слизистой оболочки полости носа [10, 11]. Недостатком МФ является отсроченное начало его действия (через 3–4 ч после введения в полость носа).

ОЛО – топическое высокоселективное H_1 -антигистаминное средство II поколения, не обладает активностью в отношении H_2 - и H_3 -гистаминовых рецепторов, не связывается с α -адренергическими, дофаминергическими и мускариновыми рецепторами [12].

Помимо антигистаминного ОЛО обладает свойствами стабилизаторов мембран тучных клеток. В эксперименте показано, что ОЛО является единственным антигистаминным препаратом, который не оказывал значимого влияния на поверхность клеточных мембран. В отличие от него другие H_1 -антигистаминные средства в терапевтических концентрациях разрушали мембраны тучных клеток конъюнктивы и эпителия роговицы, что сопровождалось высвобождением из них медиаторов и ферментов [13].

Показано, что ОЛО обладает способностью ингибировать продукцию и высвобождение разных воспалительных медиаторов и цитокинов, что не связано с его антигистаминной активностью. Воздействуя на синтез арахидоновой кислоты, препарат уменьшал образование лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, тромбоксана A_2 – важных медиаторов поздней фазы аллергической реакции [14].

ОЛО в форме назального спрея одобрен в США у пациентов с САР старше 6 лет. В России препарат зарегистрирован в форме глазных капель, в интраназальной форме входит только в состав назального спрея Риалтрис. ОЛО характеризуется быстрым началом действия (в течение 15–30 мин), которое продолжается до 12 ч [15]. Абсолютная системная биодоступность препарата при интраназальном применении составляет 57%, период его полувыведения из крови – примерно 7–8 ч. ОЛО выводится преимущественно почками, большая часть его дозы (60–70%) экскретируется в неизменном виде. Он не метаболизируется системой цитохрома P450 и не обладает взаимодействием с другими лекарственными средствами. В продолжительном исследовании у пациентов с КАР на протяжении 12 мес непрерывного применения ОЛО не было выявлено отрицательного влияния на интервал QT. При интраназальном введении ОЛО уменьшал выраженность назальных симптомов (зуда, чиханья, ринореи, заложенности носа) АР [15].

Эффективность ОЛО изучена в хорошо спланированных клинических исследованиях у пациентов с САР старше 6 лет. В рамках многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у 677 пациентов с сенсibilизацией к горному кедру применение 0,6% назального спрея ОЛО по 2 дозы 2 раза в день приводило к снижению показателей ретроспективной (rTNSS) и моментальной (iTNSS) общей оценки назальных симптомов. Было отмечено уменьшение на 30,1% от исходного ($p<0,001$) общей оценки назальных симптомов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score), включая все индивидуальные назальные симптомы ($p\leq 0,002$) в течение 2-недельного курса лечения. Применение ОЛО приводило к улучшению глазных симптомов, таких как зуд в глазах ($p<0,001$) и слезотечение ($p=0,008$) [16]. В рамках другого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования с участием 565 пациентов с САР применение 0,6% назального спрея ОЛО приводило к статистически и клинически значимому улучшению назальных и глазных симптомов, а также качества жизни в течение 14 дней терапии. Препарат превосходил плацебо по результатам вопросника качества жизни, связанного с риноконъюнктивитом (RQLQ), по всем 7 доменам: активность ($p<0,001$), сон ($p<0,001$), неназальные/глазные симптомы ($p<0,004$), практические проблемы ($p<0,001$), назальные симптомы ($p<0,004$), глазные симптомы ($p<0,02$) и эмоциональные аспекты ($p<0,001$). Переносимость ОЛО была хорошей, нежелательные явления (НЯ) были легкими и средней степени тяжести и не приводили к отмене терапии. Наиболее частые НЯ – дисгевзия (9,2%), головная боль (2,2%), эпистаксис (3,8%), сонливость отмечена только в 0,5% случаев [17].

В 2-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 130 пациентов с САР лечение 0,6% назальным спреем ОЛО (2 спрея в каждый носовой ход дважды в день) или 50 г назальным спреем флутиказона пропionato – ФП (2 спрея в каждый носовой ход) приводило к выраженному уменьшению назальных и глазных симптомов АР в обеих группах, при этом в группе ОЛО показано более раннее и выраженное уменьшение чиханья, ринореи, зуда в носу и глазах, слезотечения,

покраснения глаз. Сходные данные получены в другом 4-недельном сравнительном исследовании ОЛО и ФП у пациентов с АР. Не было значительной разницы между обоими препаратами в облегчении таких симптомов, как чихание, зуд в носу, слезотечение, зуд неба и зуд в ушах, однако ФП был эффективнее в отношении заложенности носа (96,7% vs 83,6%) [18].

Одними из наиболее частых НЯ, ограничивающих применение топических интраназальных препаратов, являются неприятный вкус и дискомфорт в области слизистой носа. Для оценки профиля переносимости ОЛО проведено несколько сравнительных исследований с другим часто применяемым препаратом этой группы – азеластинем (АЗЕ). В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном 110 взрослых пациентов с АР попеременно получили 0,6% назальный спрей ОЛО и 0,1% спрей АЗЕ с целью оценки сенсорных характеристик непосредственно после и через 45 мин после применения. Второй препарат применялся через 24 ч после первого дня для соблюдения периода вымывания. Результаты анализа показали, что ОЛО превосшел АЗЕ по оценке послевкусия (60,6% против 30,3%; $p=0,0005$), предпочтениям пациентов (62,4% против 33,9%; $p=0,0001$) и готовности пациентов к длительному использованию (60,9% против 34,5%; $p=0,0004$); 54,1 и 32,1% пациентов отдали предпочтение вкусовым качествам и запаху ОЛО по сравнению с 27,5 и 11,9% респондентов, предпочитавших АЗЕ. В совокупности результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты могут иметь более высокую степень приверженности ОЛО по сравнению с АЗЕ в лечении АР, что может привести к лучшему контролю симптомов заболевания за счет хорошего комплаенса [19].

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с группой активного и плацебо-контроля 544 пациента старше 12 лет с САР были распределены в 3 группы, получавших терапию ОЛО, АЗЕ и плацебо. Целью исследования стало определение эффективности, безопасности и переносимости ОЛО по сравнению с АЗЕ и плацебо. Результаты эффективности показали клинически и статистически значимое различие между ОЛО и плацебо как в отношении уменьшения назальных симптомов по шкале TNSS ($p=0,003$), так и по показателям улучшения качества жизни, связанного с риноконъюнктивитом ($p=0,005$). Эффективность ОЛО и АЗЕ была сопоставимой. Профиль переносимости и безопасности обоих препаратов оказался благоприятным и в целом сравним с плацебо. Наиболее частым НЯ стал горький вкус, частота и степень интенсивности которого были достоверно выше в группе АЗЕ по сравнению с ОЛО [20].

Начало и продолжительность действия назального спрея ОЛО изучались в одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах в камере воздействия факторов окружающей среды с участием 425 пациентов с АР. Пациенты были рандомизированы для получения ОЛО, МФ и плацебо. Симптомы аллергии (чихание, насморк, зуд и заложенность носа) оценивались пациентами в 16 временных точках в течение 12 ч после введения дозы. ОЛО превосходил плацебо в снижении общих назальных симптомов (TNSS) через 30 мин после приема дозы и удерживал превосходство в течение как минимум 12 ч ($p<0,05$). Начало действия МФ, которое определялось по первой временной точке, продемонстрировавшей разницу с плацебо, не наблюдалось до 150 мин после введения дозы и было меньше по величине по сравнению с ОЛО. Величина снижения TNSS для МФ состави-

ла 2,0 балла по сравнению с 1,4 балла для плацебо, но была значительно меньше, чем у ОЛО (2,8 балла) [21].

Таким образом, отсроченное начало действия ИнГКС является одной из предпосылок для использования их комбинации с интраназальными H_1 -антигистаминными препаратами, для которых характерен быстрый терапевтический эффект. По данным ряда исследований, комбинация пероральных антигистаминных препаратов с ИнГКС не показала преимуществ над монотерапией ИнГКС, особенно в отношении заложенности носа [1, 22, 23]. Напротив, комбинация ИнГКС с интраназальными антигистаминными препаратами продемонстрировала не только более быстрое начало действия, но и лучшую эффективность по сравнению с монотерапией топическими ГКС.

Клинические исследования комбинации МФ и ОЛО

Программа клинической разработки фиксированной комбинации ОЛО/МФ (Риалтрис, назальный спрей) включала 8 завершенных исследований: 1 исследование для подтверждения основной гипотезы, 2 исследования I фазы, 1 исследование II фазы и 4 исследования III фазы) с участием >4500 здоровых добровольцев и пациентов с АР в возрасте ≥ 12 лет.

Исследования фармакокинетики с участием здоровых добровольцев показали, что биодоступность МФ и ОЛО в составе фиксированной комбинации не отличается от таковой при их раздельном использовании [24, 25]. Это означает, что форма выпуска фиксированной комбинации и наличие второго компонента в ее составе не оказывают существенного влияния на фармакокинетику МФ и ОЛО.

Подбор оптимальной дозы ОЛО/МФ (665/25 мкг) осуществлялся в исследовании II фазы длительностью 14 дней, включавшем 1111 пациентов с сезонным АР в возрасте 12 лет и старше. Было установлено, что прием препарата 2 раза в день по 2 впрыскивания в каждую половину носа, в отличие от его однократного введения, более эффективен в отношении назальных симптомов, чем плацебо и терапия монокомпонентами в эквивалентных дозах. Переносимость всех режимов лечения оказалась сопоставимой [26]. На основании полученных результатов двукратный прием ОЛО/МФ (665/25 мкг; 2 впрыскивания 2 раза в день) в день выбран для программы исследований III фазы.

Эффективность и безопасность МФ/ОЛО при САР и КАР у взрослых и детей 12 лет и старше изучались в 4 клинических исследованиях (GSP 301-201, GSP 301-301, GSP 301-303 и GSP 301-304) II и III фазы. Три из них были построены по идентичному дизайну и продолжались 14 дней. Суммарно в них вошел 2971 пациент с сезонным АР (сенсibilизация к весенне-летним и осенним пыльцевым аллергенам) в возрасте от 12 до 87 лет. Пациенты были разделены на 4 группы: получавшие плацебо, ОЛО назальный спрей (665 мкг), МФ назальный спрей (25 мкг) и фиксированную комбинацию ОЛО/МФ в виде назального спрея (625/25 мкг). Исследуемые препараты назначались по 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день.

Анализ полученных данных показал, что комбинация ОЛО/МФ по сравнению с плацебо и монокомпонентами более эффективно купирует назальные и глазные симптомы САР, а также улучшает качество жизни пациентов. Эффект ОЛО/МФ развивался в течение 10–15 мин после интраназального введения препарата и сохранялся в течение всего периода лечения [27–29]. Переносимость препарата была хорошей. Наиболее частые побочные эффекты – головная боль, дисгевзия и эпистаксис.

Длительная безопасность и эффективность ОЛО/МФ изучены в 52-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 601 пациента с КАР в возрасте 12 лет и старше. Участники были распределены на 3 группы в соотношении 4:1:1. Первая получала исследуемый препарат, 2 и 3-я – плацебо (растворитель с рН 3,0 и 7,0) по 2 впрыскивания в каждую половину носа 2 раза в день. Применение разных плацебо в данном исследовании объясняется гипотезой повышения риска местных НЯ, связанных с рН Риалтрис (рН 3,7). Для оценки влияния рН растворителя препарата на профиль безопасности один из плацебо выбран с аналогичным рН (3,7), второй – с нейтральным (7,0). На 52-й неделе общие показатели НЯ, связанных с лечением, были численно выше в группе плацебо с рН 7,0, чем в остальных двух группах. Наиболее частые побочные эффекты в группе лечения препаратом Риалтрис – носовые кровотечения (4,6%), головная боль (4,1%), назальный дискомфорт (2,5%), дисгевзия (2,0%), сонливость (0,8%). Комбинация ОЛО/МФ по сравнению с плацебо существенно уменьшала выраженность всех назальных симптомов КАР, начиная с 1-й недели и до конца наблюдения, без признаков тахифилаксии [30].

Результаты выполненных плацебо-контролируемых исследований II и III фазы продолжительностью от 2 до 52 нед свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости фиксированной комбинации ОЛО/МФ при САР и КАР. Препарат начинает действовать через 10–15 мин после его интраназального введения, при этом его эффект остается стойким в течение года непрерывного лечения.

Для регистрации комбинации ОЛО/МФ (Риалтрис, назальный спрей) в Российской Федерации выполнено многоцентровое открытое исследование его эффективности и безопасности по сравнению с фиксированной комбинацией АЗЕ/МФ (140/50 мкг в 1 дозе) в течение 14 дней при сезонном АР у 278 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет [31]. Авторами показано, что ОЛО/МФ достоверно уменьшает выраженность назальных и глазных симптомов САР, а также улучшает ринитассоциированное качество жизни пациентов. Эффективность препарата в течение курса лечения была выше, чем комбинации АЗЕ/МФ, при этом профиль безопасности 2 фиксированных комбинаций был сходным. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов были дисгевзия, головная боль и сонливость.

Таким образом, фиксированная комбинация, содержащая ОЛО/МФ, является новым эффективным препаратом с благоприятным профилем безопасности и переносимости для лечения САР и КАР. Ее эффективность выше, чем у входящих в состав отдельных компонентов. Быстрота действия, выраженное и стойкое влияние на назальные и глазные симптомы могут существенно повысить приверженность пациентов проводимому лечению и улучшить контроль АР. Применение препарата с 12 лет расширяет возможности достижения контроля симптомов АР у подростков, а значит, и профилактики его осложнений в более взрослом возрасте.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Гленмарк.

Conflict of interests. The article was published with the support of the Glenmark company.

Список сокращений

АЗЕ – азеластин
АР – аллергический ринит
ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды
КАР – круглогодичный аллергический ринит
МФ – мометазона фураат
НЯ – нежелательные явления

ОЛО – олопатадин
САР – сезонный аллергический ринит
ФП – флутиказона пропionate
TNSS (Total Nasal Symptom Score) – общая шкала оценки назальных симптомов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. DOI:10.1038/s41572-020-00227-0
- Cardell LO, Olsson P, Andersson M, et al. TOTAL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082. DOI:10.1038/npcrm.2015.82
- Zuberbier T, Lötvall J, Simoons S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014;69(10):1275-9. DOI:10.1111/all.12470
- Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437-53. DOI:10.1080/14737167.2020.1819793
- Bousquet J, van Cuvuwerberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl. 5):S.147-334. DOI:10.1067/mai.2001.118891
- Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Терапевтический архив*. 2003;75(1):23-6 [Fedoseev GB, Emelyanov AV, Sergeeva GR, et al. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis among adult population of Saint-Petersburg. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2003;75(1):23-6 (in Russian)].
- Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2021;51(1):25-31 [Nenasheva NM, Shilenkova VV. Control of allergic rhinitis symptoms in adults in the Russian Federation: online survey results. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(1):25-31 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
- Caimmi D, Baiz N, Sanyal S, et al. Discriminating severe seasonal allergic rhinitis. Results from a large nation-wide database. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207290. DOI:10.1371/journal.pone.0207290
- Pitman R, Paracha N, Parker C, et al. Episode pattern and healthcare utilisation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(Suppl. 96):342.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63:1280-91. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
- Pasali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. DOI:10.1186/s40248-016-0054-3
- Sharif NA, Xu SX, Yanni JM. Olopatadine (AL-4943A): ligand binding and functional studies on a novel, long acting H1-selective histamine antagonist and anti-allergic agent for use in allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996;12(4):401-7. DOI:10.1089/jop.1996.12.401

13. Brockman HL, Momsen MM, Knudtson JR, et al. Interactions of olopatadine and selected antihistamines with model and natural membranes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(4):247-68. DOI:10.1076/ocii.11.4.247.18261
14. Yanni JM, Miller ST, Gamache DA, et al. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:541-5. DOI:10.1016/S1081-1206(10)63063-3
15. Patel P, Roland RS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):918-24. DOI:10.1016/j.otohns.2007.08.005
16. Ratner PH, Hampel FC, Amar NJ, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis to mountain cedar. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(5):474-9. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61174-X
17. Meltzer EO, Hampel FC, Ratner PH, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):600-6. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61025-3
18. Kaliner MA, Storms W, Tilles S, et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 mcg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:259-62. DOI:10.2500/aap.2009.30.3232
19. Meltzer EO, Garadi R, Laforce C, et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):659-68. DOI:10.2500/aap.2008.29.3181
20. Shah SR, Nayak A, Ratner P, et al. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther.* 2009;31(1):99-107. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.01.016
21. Patel D, Garadi R, Brubaker M, et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):592-9. DOI:10.2500/aap.2007.28.3033
22. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:489-511.e41. DOI:10.1016/j.anai.2017.08.012
23. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: the MASK observational pilot study. *Allergy.* 2018;73:1763-74. DOI:10.1111/all.13406
24. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, Tantry SK. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:232-9. DOI:10.2500/aap.2018.39.4134
25. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, Tantry SK. Pharmacokinetics of intranasal olopatadine in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal olopatadine formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:224-31. DOI:10.2500/aap.2018.39.4133
26. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:171-8. DOI:10.1016/j.anai.2019.11.007
27. Gross GN, Berman G, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:630-8. DOI:10.1016/j.anai.2019.03.017
28. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:261-72. DOI:10.2500/aap.2019.40.4223
29. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):160-6. DOI:10.1016/j.anai.2018.10.011
30. Segall N, Prenner B, Lumry W, et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:301-10. DOI:10.2500/aap.2019.40.4233
31. Ненашева Н.М., Назарова Е.В., Терехова Е.П., и др. Эффективность и безопасность комбинированного препарата GSP 301 НС у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: результаты российского многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования. *Практическая аллергология.* 2021;1:66-77 [Nenasheva NM, Nazarova EV, Terekhova EP, et al. Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: results of a Russian multicenter randomized open clinical. *Prakticheskaya allergologiya.* 2021;1:66-77 (in Russian)]. DOI:10.46393/2712-9667_2021_1_66-77

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дышать свободно – это возможно!

Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом?

23–25 июня в Москве под эгидой Года науки и технологий в России состоялся 17-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии, на котором были представлены результаты актуальных исследований, подходы к терапии и профилактике заболеваний на основании современных клинических рекомендаций. В рамках мероприятия состоялся симпозиум «Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом?» с участием ведущих российских специалистов.

Для цитирования: Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом? Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 991–998. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201050

CONFERENCE PROCEEDINGS

Breathing freely is possible!

How to help patients with bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis?

On June 23–25, under the auspices of the Year of Science and Technology in Russia, the 17th International Interdisciplinary Congress of Allergology and Rhinosinusitis was held in Moscow. The 17th International Interdisciplinary Congress of Allergology and Immunology, where the results of current research, approaches to therapy and prevention of diseases based on modern clinical guidelines were presented. The event included a symposium "Breathe freely – it is possible! How to help patients with bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis?" with the participation of leading Russian specialists.

For citation: Breathing freely is possible! How to help patients with bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 991–998. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201050

«GINA 2021: что важно знать практикующему врачу»

Авдеев Сергей Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России

В 2021 г. Глобальной инициативой по борьбе с астмой (GINA) опубликованы полное [1] и карманное [2] руководства, содержащие обновленные данные по лечению и

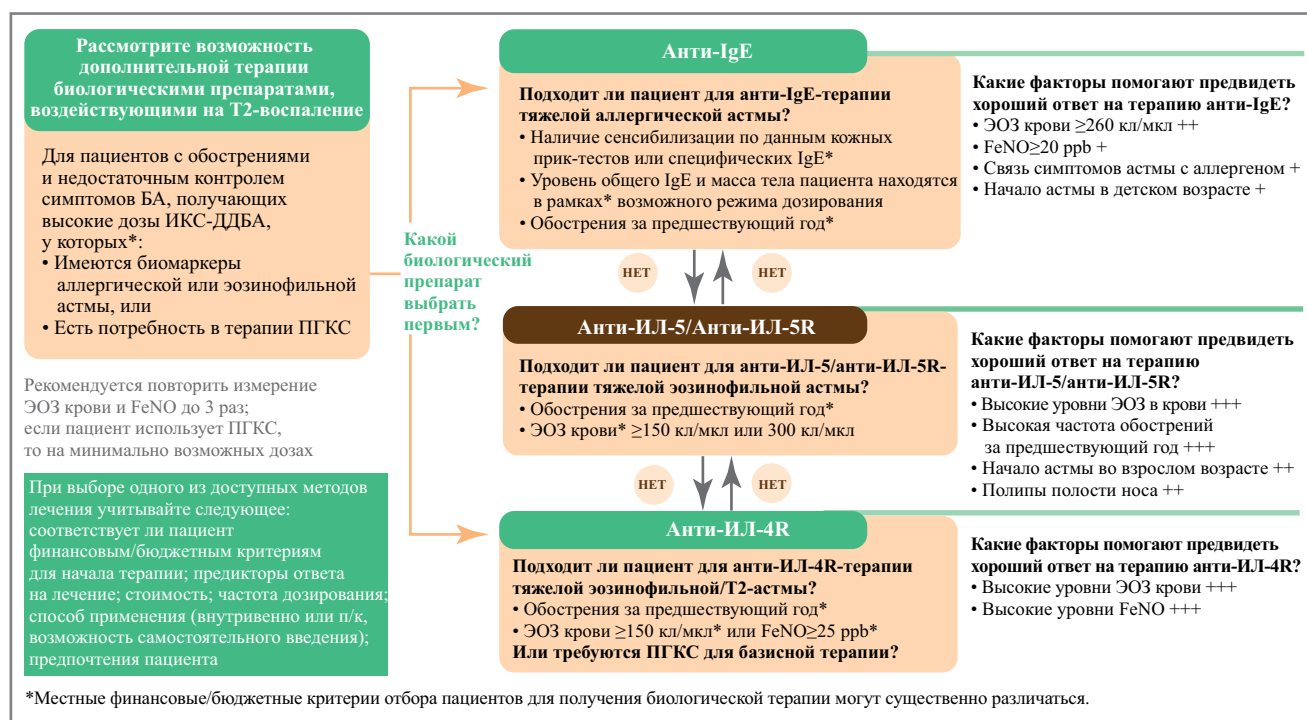


Рис. 1. Рекомендации экспертов GINA 2021: какой биологический препарат выбрать первым для терапии Т2-астмы? [1]
Примечание. ИЛ-4(5)R – рецептор интерлейкина-4(5).

Fig. 1. GINA 2021 expert recommendations: which biologic should be the first choice for T2 asthma therapy? [1]

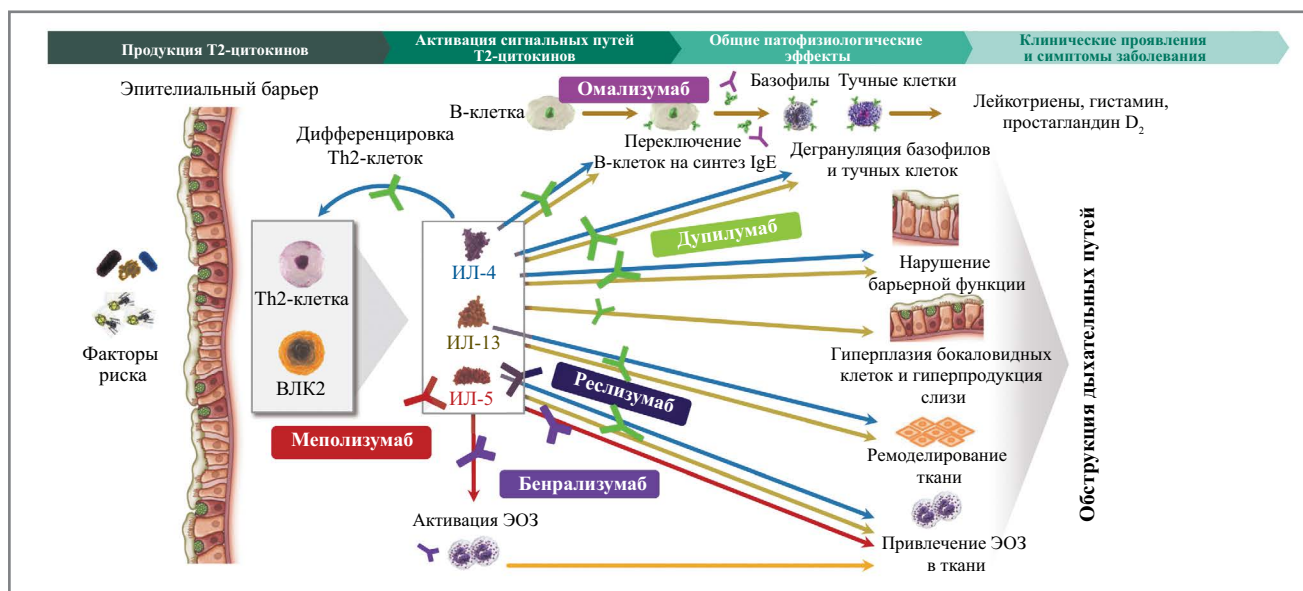


Рис. 2. T2-таргетные препараты для терапии тяжелой БА [3, 11–15].

Примечание. ВЛК2 – врожденная лимфоидная клетка 2-го типа, Th2 – Т-хелпер 2-го типа. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилюмаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (омализумаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала® (меполизумаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро® (реслизумаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра® (бенрализумаб).

Fig. 2. T2-targeted drugs for therapy of severe bronchial asthma [3, 11–15].

профилактике одного из самых распространенных заболеваний органов дыхания. Среди изменений, по мнению д-ра мед. наук, проф. С.Н. Авдеева, ключевыми являются:

- временные рекомендации по ведению пациентов с астмой в условиях пандемии COVID-19;
- предложение об исключении различий по лечению интермиттирующей и персистирующей легкой астмы;
- уточнение определения тяжелой астмы;
- новые понятия «трек/путь лечения» – для пациентов 12 лет и старше, уже получающих лечение. В основе 2 вариантов (предпочтительный и альтернативный) лежит выбор скоромодействующего препарата.

Детально С.Н. Авдеев рассмотрел вопросы, касающиеся дефиниции, диагностики и лечения тяжелой бронхиальной астмы (БА). При ее определении более не используется привязка к ступеням GINA. Тяжелая БА – астма, которая не контролируется, несмотря на лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) – в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ИКС-ДДБА), или требует лечения высокими дозами ИКС-ДДБА для сохранения контроля.

Критерии выявления тяжелой БА:

- частое использование пероральных глюкокортикостероидов (ПГКС): два и более обострения в год, требующие применения пероральных кортикостероидов;
- нарушение функции легких;
- серьезные обострения (одно и более обострения, требующие госпитализации);
- недостаточный контроль симптомов.

При выявлении любого из 4 перечисленных критериев у пациента подтверждают тяжелую БА, несмотря на лечение [1]. В современных рекомендациях (GINA 2021, EOS 2020 и других научных публикациях) отражено положение о ключевой роли T2-воспаления в ряде заболеваний, таких как БА, эозинофильный эзофагит, atopический дерматит, хроническая обструктивная болезнь легких с признаками T2-вос-

паления, хронический полипозный риносинусит (ХПРС), аллергический ринит, аспирин-индуцированное респираторное заболевание, пищевая аллергия. У пациента они могут встречаться как изолированно, так и сопутствовать друг другу [3–5].

В качестве биомаркеров T2-воспаления при БА установлены повышенные уровни эозинофилов (ЭОЗ), фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и общего/специфического иммуноглобулина (Ig) E [1].

Ни один из них по отдельности не может охватить весь спектр проявлений T2-воспаления при БА [6]:

ЭОЗ [6, 7] – созревание и дифференцировка, управляемые интерлейкином (ИЛ)-5; миграция в дыхательные пути, управляемая в основном ИЛ-4 и ИЛ-13; вовлечены в поддержание длительного процесса воспаления; ассоциированы с обструкцией дыхательных путей; индикатор восприимчивости к кортикостероидам;

IgE [3, 7] – секреция IgE В-клетками, индуцированная ИЛ-4 и ИЛ-13; связь с аллергией;

FeNO [6, 8] – индикатор управляемого ИЛ-13 воспаления; продукция, индуцированная ИЛ-4 и ИЛ-13; позволяет прогнозировать ответ на стероидную терапию и оптимизировать дозу ИКС, а также оценить приверженность пациента лечению ИКС.

Оценка FeNO помогает в некоторых аспектах ведения пациентов с БА (прогноз ответа на стероидную терапию, оптимизация дозы ИКС). При лечении биологическими препаратами его повышенное значение помогает определиться с выбором подходящего биологического препарата с таргетным действием на T2-воспаление [9].

В популяции пациентов с аллергической и эозинофильной БА, протекающей по T2-эндотипу, к ним относятся блокаторы IgE, ИЛ-5/ИЛ-5R α , ИЛ-4R α [1, 3, 6, 10].

С.Н. Авдеев представил участникам симпозиума рекомендации GINA 2021 по выбору биологического препарата для терапии T2-астмы (рис. 1) и таргетные препараты для терапии тяжелой БА (рис. 2).

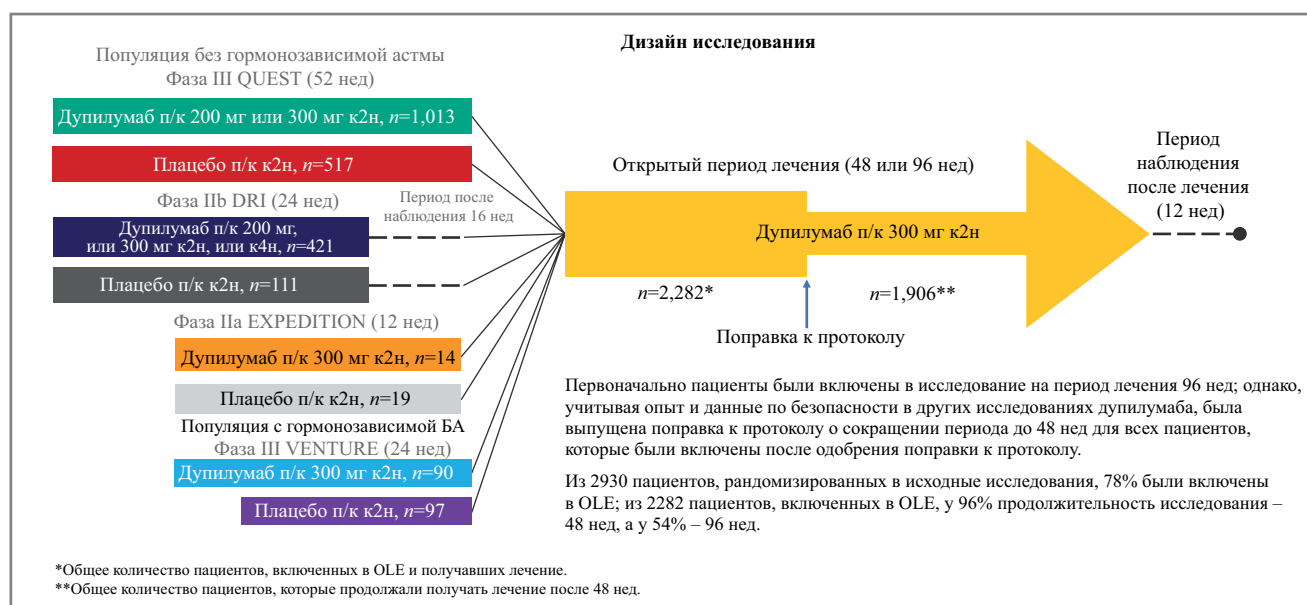


Рис. 3. Открытое продленное исследование (OLE) [17, 18].

Примечание: к2н – каждые 2 нед, к4н – каждые 4 нед. Количество пациентов, указанное для родительских исследований, представляет собой количество пациентов, которые были включены в исследование OLE и получали в нем лечение.

Fig. 3. OLE LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (NCT02134028) [17, 18].

«Путь к долгосрочному контролю тяжелой бронхиальной астмы»

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) 2020 г. решение о выборе того или иного биологического препарата для пациента с тяжелой БА должно основываться на 3 компонентах: фенотипические характеристики, биомаркеры, ожидаемые клинические исходы терапии. Также необходимо учитывать профиль безопасности препарата, фармакоэкономические и регуляторные аспекты [16]. В докладе «Путь к долгосрочному контролю тяжелой бронхиальной астмы» д-р мед. наук, проф. Н.М. Ненашева представила результаты исследований эффективности и безопасности дупилумаба, рекомендованного EAACI в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2-астмой, несмотря на оптимальную базисную терапию, с целью снижения количества тяжелых обострений астмы (сильная рекомендация), уменьшения или отмены пероральных кортикостероидов (сильная рекомендация), улучшения функции легких (сильная рекомендация), улучшения качества жизни и контроля астмы (условная рекомендация) [16].

TRAVERSE: международное открытое продленное исследование (OLE) безопасности и эффективности дупилумаба [17, 18] проводилось с июля 2014 по октябрь 2019 г., включало более 2200 пациентов в 365 центрах. Цели исследования – оценка долгосрочной безопасности и эффективности дупилумаба в субпопуляции пациентов (всех пациентов, получавших препарат, и пациентов с Т2-воспалением) из исследования QUEST, завершивших период наблюдения в течение 96 нед в исследовании TRAVERSE и получавших дупилумаб в течение полных 3 лет. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Частота нежелательных явлений (НЯ) в ИТТ-популяциях в исходных исследованиях DRI, QUEST и VENTURE составляла 75–83, 81–83 и 62–64% соответственно. Наиболее частыми НЯ, возникающими в любой группе лечения во время OLE, были назофарингит и эритема в месте инъекции, у 9–13% пациентов наблюдались серьезные НЯ, количество пациентов с НЯ, приводившими к окончательному прекращению лечения, было низким.

На исходном уровне в исследованиях DRI (исследование IIb фазы) и QUEST среднее число обострений за последний год в группах лечения в общей ИТТ-популяции составляло 1,85–2,37 и 2,02–2,31 соответственно. По окончании лечения в исходном исследовании нескорректированная годовая частота тяжелых обострений для пациентов, получавших плацебо и дупилумаб, составляла 1,07 и 0,31–0,69 для DRI и 0,98–1,09 и 0,48–0,56 для QUEST соответственно. В исследовании TRAVERSE низкая частота годовых тяжелых обострений, наблюдаемая в исходных исследованиях, варьировала от 0,31 до 0,35 [18].

На применение дупилумаба пациенты ответили быстрым приростом объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁): изменение средних значений на 13–22% по сравнению с исходным уровнем в предыдущих исследованиях (200–300 мл – ощутимый объем для пациента, сохранявшийся на протяжении всех 3 лет терапии) [18].

Н.М. Ненашева отметила, что включение пациентов во II и III фазы исследований происходило без учета показателей биомаркеров: в них входили пациенты с не контролируемой на традиционной фармакотерапии среднетяжелой и тяжелой астмой. В исследовании TRAVERSE проанализированы данные пациентов с Т2-астмой, имеющих эозинофилию крови выше 150 кл/мкл или FeNO $\geq$ 25 ppb на исходном уровне, оценено влияние дупилумаба на уровень биомаркеров. В исследовании LIBERTY ASTHMA TRAVERSE снижение уровня общего IgE по сравнению с исходным уровнем в предшествующем исследовании сохранялось на 96-й неделе наблюдения. Дупилумаб, блокируя сигнальный путь ИЛ-4 и ИЛ-13, к 48-й неделе приводил

к значимому снижению уровня общего IgE, продолжающемуся до 96-й недели, чем объясняется эффективность дупилумаба и у пациентов с аллергической астмой. ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевые цитокины, индуцирующие переключение синтеза Ig в В-клетках на синтез IgE при аллергической БА [3, 19], а также обуславливающие миграцию ЭОЗ в ткани и участвующие в процессах ремоделирования дыхательных путей, поэтому их блокада играет ключевую роль во влиянии на Т2-воспаление.

В процессе лечения дупилумабом происходило транзитное повышение уровня ЭОЗ в периферической крови на 4, 12, 24-й неделе, затем практически во всех группах терапии (плацебо/дупилумаб и дупилумаб/дупилумаб) из разных исследований наблюдалось его снижение. Проведенный анализ показал, что рост ЭОЗ не влияет на клинический эффект, являясь лишь отражением действия дупилумаба. Мониторинг биохимических и общеклинических данных анализов крови не выявил значимых изменений. Говоря о таких проявлениях, как острые респираторные вирусные инфекции, ларингиты и бронхиты, как наиболее частых НЯ, следует отметить, что они являются таковыми во всех клинических исследованиях, в том числе и по биологическим препаратам, поскольку это наиболее распространенные явления. В группе плацебо и в группе дупилумаба они выявлялись с одинаковой частотой.

Таким образом, длительное исследование TRAVERSE убедительно продемонстрировало безопасность, хорошую переносимость и сохраняющуюся на протяжении 3 лет высокую эффективность дупилумаба у пациентов – подростков и взрослых со среднетяжелой и тяжелой Т2-БА, не контролируемой на традиционной фармакотерапии.

«Единое решение для Т2-ассоциированных заболеваний дыхательных путей»

Курбачева Оксана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Развивая тему возможности «свободного дыхания», д-р мед. наук, проф. О.М. Курбачева сделала акцент на сопутствующих заболеваниях у пациентов с БА, связанных общим механизмом развития воспаления при Т2-ассоциированных процессах. Специалисты часто сталкиваются у пациентов с БА с сопутствующей патологией верхних дыхательных путей, в том числе ХПРС, также относящемуся к числу Т2-опосредованных воспалительных хронических заболеваний. Отмечено, что при сочетании ХПРС и БА у пациентов хуже качество жизни, связанное с общим состоянием здоровья (например, имеются ограничения физической активности, снижена жизненная активность [20], выше потребность в использовании системных ГКС – СГКС и риск связанных с их применением НЯ [21, 22]), в 1,7 раза выше частота рецидива полипов полости носа после хирургического вмешательства [23], примерно в 3 раза выше частота повторных хирургических вмешательств [24, 25]. Сочетание БА и ХПРС сопряжено с ухудшением клинических симптомов заболевания, изменением функции внешнего дыхания – ОФВ₁ (основной маркер дыхания при БА), показатели которого существенно ниже в этой группе пациентов [26]. Врачам необходимо знать клинические признаки и симптомы ХПРС, поскольку своевременная диагностика и лечение данной со-

путствующей патологии очень важны для каждого пациента. Основной жалобой помимо заложенности носа, ринореи и снижения обоняния являются боль и чувство распирания в голове [1, 27]. При их выявлении врач любой специальности должен провести дополнительное обследование на предмет сопутствующего ХПРС.

Частое сочетание БА и ХПРС связано с единым механизмом воспаления: под действием как специфических аллергенов, так и неспецифических раздражителей (вирусы, бактериальные инфекции, поллютанты, табачный дым и др.) происходит инициация воспалительного процесса, возникающего при нарушении барьерной функции эпителия слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, приводящего в дальнейшем к иммунному ответу, связанному прежде всего с работой ИЛ-4 и ИЛ-13 [28, 29]. Представляя собой замкнутый круг, воспалительный процесс обладает возможностями самоподдержания: чем больше нарушена барьерная функция, тем активнее работают медиаторы в инициации воспаления, связанного врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, что в свою очередь вызывает дополнительный дефект барьерной функции эпителия [29–31]. Определенный вклад в развитие и поддержание Т2-воспаления вносит эозинофильное воспаление: ИЛ-4, ИЛ-13 способствуют привлечению и миграции ЭОЗ в ткани, ИЛ-5 отвечает за их синтез в костном мозге, выход в кровеносное русло, а затем их активацию и реализацию воспаления в шоковом органе [3, 6, 32–42]. Блокируя работу ИЛ, можно контролировать определенные звенья воспалительного ответа: при дезактивации ИЛ-4 и ИЛ-13 ЭОЗ остаются в системном кровотоке, не реализуя свои возможности воспаления в шоковом органе, – симптомы отсутствуют, пациент чувствует себя хорошо. Это объясняет и транзитный прирост ЭОЗ в периферическом кровотоке на фоне эффективного лечения с применением анти-ИЛ-4Rα-препаратов.

Другой механизм развития воспаления при ХПРС, имеющий место и при БА, связан с эффекторным звеном клеток иммунной системы. ЭОЗ с помощью медиаторов приводят к пропотеванию плазмы, и в подслизистом пространстве откладывается превращающийся в фибриноген фибрин, образующий впоследствии при посредничестве фактора свертываемости крови XIIIa жесткую структуру, ткань ремодулируется в полип [28, 29, 43–46]. Блокируя сигнальный путь ИЛ-4 и ИЛ-13 соответствующими препаратами, можно добиться уменьшения полипа. Хирургическое лечение, не влияющее на каскад развития воспаления, играет роль лишь паллиативного облегчения состояния носового дыхания.

Эффективность ингибитора ИЛ-4Rα дупилумаба подтверждена в ряде исследований (LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52): при определении уровня биомаркеров в назальном секрете в группе, получавшей в стандартной дозе + ИГКС (для ПРС – 300 мг 1 раз в 2 недели)*, по сравнению с группами, получавшими интраназальные ГКС и плацебо, было выявлено снижение IgE на 74%, эозинофильного катионного протеина – на 53% и ИЛ-5 – на 78%. Таким образом, адекватная блокада этого пути воспаления приводит к достаточно универсальному действию на биомаркеры, характеризующие разные варианты Т2-воспаления при БА [47].

В исследовании QUEST, продолжавшемся в течение 52 недель, было отмечено, что дупилумаб значимо снижал частоту тяжелых обострений в подгруппе пациентов с БА

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ №ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 12.08.20.

Таблица 1. Результаты лечения

Table 1. Results of treatment

Показатели	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес	Через 4 мес	Через 6 мес	Через 8 мес	Через 9 мес
ФЖЕЛ, л (% от должного)	3,40 (77,3)	3,60 (83,4)	4,25 (96,6)	4,29 (97,5)	4,30 (97,8)	5,02 (93)	4,86 (90)	4,96 (92)
ОФВ ₁ , л (% от должного)	2,82 (62,1)	4,08 (91,0)	4,50 (99,3)	4,52 (99,8)	4,51 (99,6)	4,23 (95)	4,18 (94)	4,26 (96)
Индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ), % от должного	82,9	113,3	105,6	105,4	104,9	95	98	97
ПСВ, % от должного	72,3	73,1	87,8	89,8	93,7	95	93	97
ЭОЗ, кл/мкл	450	1100	1560	2000	2190	2120	1620	1730

Примечание. ПСВ – пиковая скорость выдоха, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

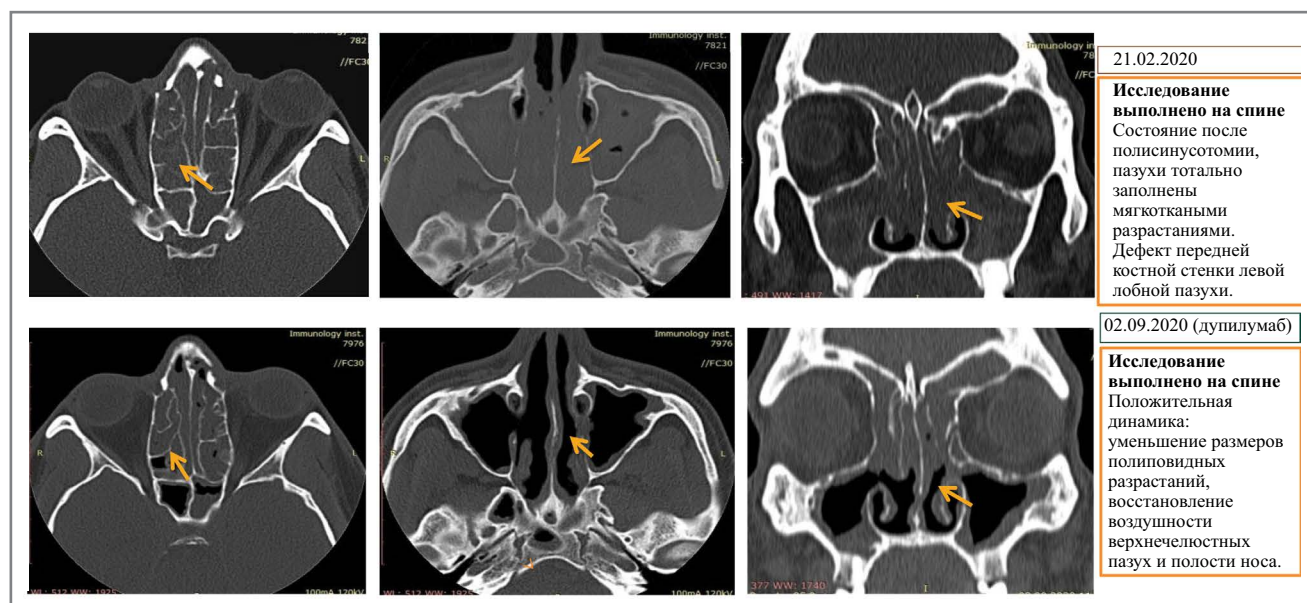


Рис. 4. Результаты лечения. Мультиспиральная КТ околоносовых пазух в динамике.

Fig. 4. Treatment results. Multispiral computer tomography scan of the paranasal sinuses in dynamics.

и сопутствующим хроническим риносинуситом (ХРС), они имели более выраженную динамику (63 и 61% против 42 и 40% по сравнению с пациентами без ХРС), наступало улучшение и по спирометрической функции (ОФВ₁), при этом пациенты с ХПРС демонстрировали более высокий прирост ОФВ₁ [48, 49]. Дупилумаб значительно улучшал качество жизни, связанное со здоровьем при ХРС в подгруппе пациентов с БА и сопутствующим ХПРС, отмечено значимое улучшение исходов со стороны полости носа и придаточных пазух (SNOT-22) [48]. В подтверждение эффективности дупилумаба при лечении ХПРС в сочетании с БА Оксана Михайловна привела случай из собственной практики.

Клинический пример. Пациент Ж., 30 лет. Обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой светлой мокротой, заложенность носа, боли и «чувство распирания» в области левого глаза, отсутствие обоняния. Страдает БА и ПРС в течение последних 12 лет. На момент обращения в качестве базисной ингаляционной терапии получал будесонид/формотерол (960/27 мкг/сут), монтелукаст (10 мг/сут) и СГКС (дипроспан 1,0 мл внутримышечно 4 раза в год), при этом не было контроля ни по одному из состояний: перечис-

ленные жалобы сохранялись. Потребность в короткодействующих бронходилататорах – до 3 раз в сутки. ИГКС в высоких дозах – постоянно. За текущий год отмечено 3 обострения по БА, по поводу чего пациент был дважды госпитализирован, количество курсов СГКС – 8 за год, перенес 7 хирургических вмешательств на околоносовых пазухах. На картине компьютерной томографии (КТ) у пациента практически нет воздушного пространства в околоносовых пазухах, процесс распространен и в полости носа, и в решетчатых лабиринтах верхнечелюстных пазух. В процессе хирургических вмешательств у пациента была разрушена бумажная пластинка решетчатого лабиринта, что привело к прорастанию полипов в область левой глазницы, вызывающему ощущение распирания в левом глазу, колоссальный отек, односторонний экзофтальм и косоглазие. Пациент практически не жаловался на присутствие БА, так как главную роль, определяющую качество его жизни, играл ПРС.

Основной диагноз: БА, смешанная форма, тяжелого течения, частично контролируемая; аллергический ринит, персистирующая форма; аллергический конъюнктивит, интермиттирующая форма; сенсибилизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым (аллергены из пыльцы деревьев и сложноцветных трав) аллергенам.

Сопутствующий диагноз: рецидивирующий ПРС с разрушением стенок левой орбиты и прорастанием в полость левой орбиты; лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Мониторирование состояния пациента и оценка эффективности лечения дупилумабом проводились в течение 9 мес от начала терапии. За прошедший период обострений БА и применения СГКС не было зарегистрировано, улучшился контроль астмы, уменьшилась одышка, снизилось количество приступов затрудненного дыхания, увеличилась толерантность к физической нагрузке (табл. 1).

При оценке проявлений ХПРС: практически не беспокоит заложенность носа, после 4 мес лечения появилось обоняние, сократилась потребность в топических ГКС эндоназально. После осмотра оториноларинголога не было отмечено полипозных вегетаций (полипотомия не проводилась). SNOT-22 перешла в пределы нормальных значений (от 98 до 18 баллов). Четкая динамика видна на КТ за прошедший период: очистились верхнечелюстные пазухи, что привело к восстановлению носового дыхания (рис. 4). Благодаря применению дупилумаба у пациента радикально изменилось качество жизни.

«Полипозный риносинусит: можно ли обойтись без хирургического вмешательства?»

Свиштушкин Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), главный внештатный оториноларинголог по ЦФО России

Завершающим аккордом симпозиума стало выступление оториноларинголога, д-ра мед. наук, проф. В.М. Свиштушкина, начавшего свое выступление с констатации факта: в настоящее время ни консервативное, включающее применение ГКС, ни хирургическое лечение не дают длительного безрецидивного эффекта ПРС. Присоединение БА или непереносимости нестероидных противовоспалительных средств только ухудшает ситуацию. Все способы медикаментозной коррекции, которые проводятся с первых дней послеоперационного периода, не способны длительно поддерживать полученные результаты, и в среднем через 2–3 года возникает необходимость повторного хирургического вмешательства или, как средства последней надежды, – использования СГКС. Современные руководства EPOS 2020, EUFOREA рекомендуют минимизировать НЯ их применения, что возможно только лишь при уменьшении частоты данной терапии. Появление биологических препаратов и положительные результаты их применения при терапии БА и атопического дерматита вселяли надежды на возможность их использования в оториноларингологической практике. Результаты клинических исследований дупилумаба у пациентов с ХПРС – исследований, ставших в настоящее время эталонными, SINUS-24 и SINUS-52, длительностью 24 и 52 нед, с большим количеством пациентов (276 и 448 пациентов соответственно), многоцентровых (67 и 117 центров соответственно) – дали убедительные результаты оценки его эффективности и безопасности. В России в данных исследованиях принимали участие несколько центров, включая НИИ уха, горла, носа и речи (г. Санкт-Петербург) и Клиника болезней уха горла и носа Сеченовского Университета (г. Москва), что дало возможность самостоятельного изучения действия дупилумаба при применении 2 раза в месяц подкожно (п/к) на фоне постоянного использования мометазона. В результате у па-

циентов с тяжелым неконтролируемым ХПРС добавление дупилумаба к терапии мометазона фуруатом (назальный спрей) привело к значимому улучшению всех оцениваемых исходов: уменьшению размеров назальных полипов, снижению тяжести назальной обструкции, уменьшению симптомов риносинусита, уменьшению или исчезновению аносмии и повышению связанного со здоровьем качества жизни пациентов, снижению потребности в применении системных стероидов и/или хирургического удаления полипов. Улучшение всех исходов было отмечено уже в начале лечения (в течение первых 4–8 нед) и сохранялось на протяжении всего периода лечения. Динамику процесса лечения наглядно демонстрируют картины риноскопии и КТ больных. Был сделан принципиальный вывод: время до первого применения системных кортикостероидов и/или проведения хирургического вмешательства по поводу ХПРС в период лечения снизилось более, чем на 70%. Такой блестящий эффект – это революция в ведении пациентов с ХПРС, но возникает вопрос: можно ли их оставить без хирургического вмешательства? В ряде случаев биологическая терапия становится методом выбора для пациентов с:

- сопутствующей тяжелой астмой – таргетная биологическая терапия может обеспечить комплексное влияние на воспалительный процесс как в нижних, так и в верхних дыхательных путях;
- тяжелым ХПРС, у которых существует ограниченный доступ к специалистам-ринологам, или для тех, у кого время ожидания операции составляет более 6 мес, – старт с биологической терапии может быть лучшим подходом для немедленного облегчения симптомов;
- ограничениями для проведения хирургического вмешательства и/или у кого хирургия связана с более высокой частотой осложнений, чем в среднем. Кроме того, биологическая терапия сразу после операции может быть рассмотрена у пациентов, у которых в анамнезе был рецидив назального полипоза в течение 12 месяцев после предыдущей операции.

Говоря о биологической терапии и хирургии, необходимо оценивать ситуацию и учесть ряд факторов (тяжесть, снижение контроля, коморбидность, Т2-ХПРС, предыдущий опыт и результаты стандартной терапии). Важно совместное принятие решения врачом и пациентом с обсуждением кратко- и долгосрочных ожиданий, последствий, побочных эффектов, осложнений.

В заключительной части выступления В.М. Свиштушкин привел собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай. Пациент К., 27 лет. Жалобы на выраженное затруднение носового дыхания, заложенность носа, слизистые выделения из носа беспокоят около 5 лет. В анамнезе – эндоскопическая полисинусотомия в 2016 г. Впоследствии проходил курсы ИГКС с недостаточным положительным эффектом. Принимал Назонекс® спрей по 2 дозы 2 раза в день в обе ноздри.

При осмотре: носовое дыхание значительно затруднено через правую половину носа и отсутствует через левую, тяжелая гипосмия. При риноскопии: общий носовой ход справа прослеживается только в нижних отделах, в верхних и средних – obturated полипами, исходящими из среднего носового хода. Левый общий носовой ход тотально obturated полипозной тканью. Полипы мягкоэластической консистенции, серо-розового цвета, не кровоточат при дотрагивании. Обоняние практически отсутствует. Остальные ЛОР-органы без особенностей.

Диагноз: ПРС, тяжелая форма; состояние после двусторонней полисинусотомии (2016 г.).

01.04.2021 начато лечение дупилумабом: 300 мг п/к начальная доза, далее 300 мг п/к каждые 2 нед. Назонекс® спрей продолжили по 2 дозы 2 раза в день в обе ноздри.

Через 2 нед при риноскопии видно резкое сокращение полипов в объеме в обеих половинах носа, больной получил возможность дышать левой половиной носа, существенно улучшилось дыхание через правую половину уже после одной инъекции. Через 2 мес отмечено дальнейшее сокращение полипов. Через 3 мес после начала терапии дупилумабом пациент отметил существенное улучшение по всем симптомам заболевания: восстановилось носовое дыхание, обоняние, значительно уменьшились выделения из носа, включая постназальный затек.

Через 16 нед соответственно рекомендации EPOS 2020 проведена оценка ответа на терапию биологическими препаратами у пациента с ХПРС для принятия решения о продолжении/прекращении лечения. Данному пациенту однозначно рекомендовано продолжать лечение дупилумабом.

В целом при положительной динамике назначается пожизненное применение, обеспечивающее хорошее качество жизни при заболевании, которое еще до конца 2020 г. для оториноларингологов не имело решения.

Современная стратегия лечения ПРС не является оптимальной и сопряжена с высокой частотой рецидива забо-

левания. Хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах проводится пациентам с тяжелой формой ПРС, но полипы рецидивируют у 80%.

В руководствах EPOS 2020 и EUFOREA 2020 предложен алгоритм ведения пациентов с диффузным/двусторонним хроническим риносинуситом, включая возможность назначения биологической терапии и критерии оценки ответа на лечение.

Таргетная биологическая терапия является современной стратегией ведения пациентов с тяжелым ХПРС и открывает новые возможности для долгосрочного контроля над заболеванием.

Лечение дупилумабом приводит к снижению выраженности назального полипоза, уменьшению назальной обструкции, улучшению обоняния и снижению потребности в применении системных стероидов и/или хирургического удаления полипов у пациентов с тяжелым ХПРС. Дупилумаб характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Препарат включен в международные клинические рекомендации EPOS 2020 с уровнем доказательности 1a. Результатом программы международных клинических исследований дупилумаба у пациентов с ПРС стала регистрация данного показателя в США в июне 2019 г., в Европе – в сентябре 2019 г., в России – 17 июля 2020 г.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
ИКС – ингаляционные кортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
НЯ – нежелательные явления
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды
п/к – подкожно

ПРС – полипозный риносинусит
СГКС – системные глюкокортикостероиды
ХПРС – хронический полипозный риносинусит
ХРС – хронический риносинусит
ЭОЗ – эозинофилы
FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
GINA – Глобальная инициатива по борьбе с астмой
Ig – иммуноглобулин
OLE – открытое продленное исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/GINA-2021-Main-Report_FINAL_21_04_28-WMS.pdf. Accessed: 16.06.2021.
- GINA. Pocket Guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. Updated 2021. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/Main-Pocket-Guide-2021-FINAL-WM.pdf>. Accessed: 16.06.2021.
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. DOI:10.1038/nrd4624
- Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl. 1):S8.
- Steinke JW, Wilson JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *J Asthma Allergy*. 2016;9:37-43. DOI:10.2147/JAA.S88739
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-75. DOI:10.1111/cea.12880
- Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU, et al. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2016;9:21. DOI:10.1186/s40413-016-0112-5
- Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101332. DOI:10.1016/j.smim.2019.101332
- Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Resp Med*. 2020;15:36. DOI:10.4081/mrm.2020.36
- Katiah RK, Bensch GW, Busse WW, et al. Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2S):S1-S14. DOI:10.1016/j.jaip.2016.11.029
- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-57. DOI:10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
- Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377:965-76. DOI:10.1056/NEJMr1608969
- McLeod JJA, Baker B, Ryan JJ. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine*. 2015;75:57-61. DOI:10.1016/j.cyt.2015.05.019
- Kaur D, Hollins F, Woodman L, et al. Mast cells express IL-13R alpha 1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and Fc epsilon RI expression. *Allergy*. 2006;61:1047-53. DOI:10.1111/j.1398-9995.2006.01139.x
- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI:10.1111/all.14425
- Long-Term Safety Evaluation of Dupilumab in Patients With Asthma (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028>. Accessed: 19.04.2021.
- Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Late Breaking Abstract – Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma:

- LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl. 64):4613. DOI:10.1183/13993003.congress-2020.4613
19. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8):S1-S5. DOI:10.1164/ajrcm.164.supplement_1.2103024
20. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy.* 2005;60:452-8. DOI:10.1111/j.1398-9995.2005.00725.x
21. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med.* 2020;166:105947. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105947
22. Heffler E, Bagnasco D, Canonica GW, et al. Strategies to reduce corticosteroid-related adverse events in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:61-7. DOI:10.1097/ACI.0000000000000493
23. Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013;123:36-41. DOI:10.1002/lary.23610
24. Loftus C, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:199-207. DOI:10.1002/alr.22487
25. Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, et al. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):302-9. DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.007
26. Bilodeau L, Boulay ME, Prince P, et al. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyps. *Rhinology.* 2010;48:420-5. DOI:10.4193/Rhino09.095
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
28. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1752-61. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.010
29. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):328-46. DOI:10.1111/cea.12472
30. Saatian B, Rezaee F, Desando S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue Barriers.* 2013;1(2):e24333. DOI:10.4161/tisb.24333
31. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):300-10. DOI:10.1016/j.jaci.2017.02.038
32. Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol.* 1999;163(3):1602-10.
33. Yamada T, Miyabe Y, Ueki S, et al. Eotaxin-3 as a plasma biomarker for mucosal eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis. *Front Immunol.* 2019;10:74.
34. Kong DH, Kim YK, Kim MR, et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1057. DOI:10.3390/ijms19041057
35. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, et al. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:139. DOI:10.3389/fmed.2017.00139
36. Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, et al. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology.* 2007;45(3):235-41.
37. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2015;64(2):121-30. DOI:10.1016/j.alit.2014.12.006
38. de Vries IJ, Langeveld-Wildschut EG, van Reijssen FC, et al. Adhesion molecule expression on skin endothelia in atopic dermatitis: effects of TNF-alpha and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(3):461-8.
39. Boyce JA, Mellor EA, Perkins B, et al. Human mast cell progenitors use alpha4-integrin, VCAM-1, and PSGL-1 E-selectin for adhesive interactions with human vascular endothelium under flow conditions. *Blood.* 2002;99(8):2890-6. DOI:10.1182/blood.v99.8.2890
40. Rosenberg HR, Phipps S, Foster PS, et al. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1303-10. DOI:10.1016/j.jaci.2007.03.048
41. Borchers MT, Ansary T, DeSalle R, et al. In vitro assessment of chemokine receptor-ligand interactions mediating mouse eosinophil migration. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):1033-41. DOI:10.1189/jlb.71.6.1033
42. Nonaka M, Ogihara N, Fukumoto A, et al. Combined stimulation with Poly(I:C), TNF-alpha and Th2 cytokines induces TARC production by human fibroblasts from the nose, bronchioles and lungs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(4):327-41. DOI:10.1159/000288286
43. Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:317-43. DOI:10.1146/annurev-immunol-032712-095906
44. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:49-57. DOI:10.1164/rccm.201207-1292OC
45. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:584-92. DOI:10.1016/j.jaci.2013.02.003
46. Bachert C, et al. World Allergy Organ J. 2014;7:2.
47. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
48. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):527-39. DOI:10.1016/j.jaip.2019.07.016
49. Tepper RS, Wise RS, Covar R, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(Suppl. 3):S65-S87. DOI:10.1016/j.jaci.2011.12.986

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Методическая пальпация живота: история развития метода

Е.Н. Банзелюк^{✉1}, В.И. Бородулин², К.А. Пашков³, А.В. Тополянский³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на развитие инструментальных и лабораторных методов, объективное обследование пациента остается важным диагностическим инструментом врача, особенно при первом контакте с пациентом и в амбулаторной практике. Методическая пальпация живота, вошедшая в клиническую практику чуть более 100 лет назад, разработана врачом Францем Гленаром (1848–1920) [Франция] и нашими соотечественниками Василием Парменовичем Образцовым (1851–1920) и Федором Оскаровичем Гаусманом (1868–1944). В статье рассмотрены их краткие биографии и научные достижения, а также оценен вклад каждого из них в создание пальпации живота. Впервые приводится и уточняется ряд аспектов биографии Ф.О. Гаусмана по архивным источникам.

Ключевые слова: Ф.О. Гаусман (1868–1944), Ф. Гленар (1848–1920), В.П. Образцов (1851–1920), методическая пальпация живота

Для цитирования: Банзелюк Е.Н., Бородулин В.И., Пашков К.А., Тополянский А.В. Методическая пальпация живота: история развития метода. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 999–1002. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200969

HISTORY OF MEDICINE

Methodical abdominal palpation: the history of the development of the method

Egor N. Banzelyuk^{✉1}, Vladimir I. Borodulin², Konstantin A. Pashkov³, Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Despite the development of instrumental and laboratory methods, objective examination of a patient is an important diagnostic doctor's tool, especially at the first contact with the patient and in outpatient practice. The physician Frantz Glénard (1848–1920) [France] and Russian professors Vasily P. Obratsov (1851–1920) and Theodor Georg (Fyodor) Hausmann (1868–1944) developed methodical abdominal palpation, which entered clinical practice a little more than a hundred years ago. Their brief biographies and scientific achievements are review, and the contribution of each of them to the creation of the abdomen's palpation is discussed in the article. For the first time, some aspects of F.O. Hausmann's biography from archival sources are present and clarify.

Keywords: Vasily P. Obratsov (1851–1920), Theodor Hausmann (1868–1944), Frantz Glénard (1848–1920), methodical abdominal palpation

For citation: Banzelyuk EN, Borodulin VI, Pashkov KA, Topolyanskiy AV. Methodical abdominal palpation: the history of the development of the method. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 999–1002. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200969

Как методически разработанная часть объективного обследования пациента пальпация применительно к исследованию брюшной полости утвердилась лишь в конце XIX – начале XX в., и это достижение связано с именами французского врача Ф. Гленара и отечественных врачей В.П. Образцова и Ф.О. Гаусмана. Франц Клод Мари Гленар (Frantz Glénard, 1848–1920) родился и получал медицинское образование в Лионе, работал врачом термальной больницы в Виши [1]. Заслужил известность своими

научными трудами (лечение брюшного тифа, диагностика и лечение болезней печени, исследования висцероптоза), состоял в нескольких французских и иностранных медицинских обществах, являлся офицером Почетного легиона, членом-корреспондентом Парижской медицинской академии по отделению анатомии и физиологии. Подробно изученный и описанный им синдром висцероптозов получил название «болезнь Гленара». Известен также «симптом Гленара» [2]: врач становится позади пациента с «отвислым

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Банзелюк Егор Николаевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел. +7(495)932-98-28; e-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Пашков Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. истории медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9155-4006

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4409-6900

✉ **Egor N. Banzelyuk.** E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Konstantin A. Pashkov. ORCID: 0000-0001-9155-4006

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

животом» и двумя руками приподнимает живот пациента вверх; уменьшение боли в животе позволяет объяснить абдоминальный дискомфорт энтероптозом. Этот диагноз стал особенно популярен после открытия контрастной рентгенографии желудка, но к концу 1930-х годов увлечение прошло [3], и сегодня такая формулировка отсутствует в международных и национальных рекомендациях. Монография Гленара по висцероптозу (почти 1000 страниц) [4] содержит описание техники «методической общей и специальной пальпации» живота: желудка, двенадцатиперстной кишки, слепой, ободочной и сигмовидной кишки, печени, селезенки, почек и даже мочевого пузыря и желчного пузыря. Гленар изучал возможности пальпации органов брюшной полости в рамках своих исследований висцероптоза и поэтому первоначально считал, что в норме эти органы малодоступны объективному исследованию; так, он утверждал, что у здорового человека крайне сложно и почти невозможно уверенно определить положение и размер поперечной ободочной кишки. Парадоксально, но разработка методической пальпации кишечника В.П. Образцовым началась именно со случайного пальпаторного определения им поперечной ободочной кишки.

Классик отечественной медицины Василий Парменович Образцов (1851–1920), сын священника из Вологодской губернии, выпускник Медико-хирургической академии [5], начиная со 2-й половины 1880-х годов в Киеве занялся разработкой методической пальпации независимо от Гленара. Ход мыслей Образцова был иным, он неоднократно подчеркивал, что в своих работах шел от исследования нормы к изучению патологии, соблюдая при этом неперемное методическое требование: ось пальпирующей руки должна быть перпендикулярна оси цилиндра кишечной трубки, а пальпирующие пальцы должны скользить в том же поперечном направлении. Методика изложена в нескольких статьях и докладах (1887–1902 гг.), а также в неоднократно переиздававшейся книге [6], освоена научной клинической школой Образцова, однако поначалу оставалась неизвестной большинству практикующих врачей. Широкому внедрению ее в клиническую практику поспособствовали два обстоятельства: во-первых, развитие методов контрастной рентгенографии желудочно-кишечного тракта, позволявших подтвердить правильность определения органов, и, во-вторых, активная деятельность «особенно усердного последователя» Образцова (по характеристике Н.Д. Стражеско) доктора Гаусмана.

Федор Оскарович Гаусман (Theodor Georg Hausmann), евангелическо-лютеранского вероисповедания, родился 20 октября (1 ноября) 1868 г. в Бровске Свислочского района Гродненской губернии, в семье этнического немца лесничего Оскара Карла Георгиевича Гаусмана. Согласно Curriculum vitae Теодора Гаусмана [7], он окончил медицинский факультет Дерптского университета (1894 г.), служил военным врачом в Варшавском военном округе (1895–1900 гг.), затем поступил в берлинский госпиталь Императрицы Августы на место сверхштатного ассистента одного из основоположников гастроэнтерологии Карла Эвальда (1901–1902 гг.). Именно тогда Гаусман впервые узнал о способе пальпации органов брюшной полости по методу русского терапевта Образцова и сам начал упражняться в пальпации. «В то время в Берлине, кроме разве Cohnheim'a, никто не владел этим методом» [8]. В дальнейшем Гаусман занимался частной практикой в Орле, где продолжал свои изыскания в обстановке провинциального медицинского сообщества и недоброжелательства коллег. В эти годы состоялось его знакомство с

Образцовым – сначала в переписке по поводу пациентки, а затем произошла личная встреча в Киеве (1904 г.). Образцов оценил успехи молодого врача, по его «настойчивому и благожелательному совету» Гаусман начал публиковать статьи на эту тему, преимущественно в немецкой печати (первая работа о подвижной слепой кишке увидела свет уже в 1904 г.). В те же годы он участвовал в медицинской миссии в Манчжурии во время Русско-японской войны (старший врач 51-го Черниговского драгунского полка, 1904–1905), недолго работал врачом в Тульской тюрьме (1909 г.), далее до 1911 г. – прозектором и врачом-лаборантом химико-бактериологической лаборатории в земской больнице в Тульской губернии, продолжая разработку методики пальпации живота. Результаты своих исследований Гаусман опубликовал в виде нескольких статей и монографии («Методическая пальпация кишечника посредством топографической скользящей и глубокой пальпации...»). Кроме того, он демонстрировал своих пациентов и методику пальпации в Москве, в частности профессорам В.Д. Шервинскому и Л.Е. Голубину, а также на заседаниях терапевтического общества.

Работы Гаусмана создали ему определенную известность в немецких медицинских кругах, и в 1911 г. он приглашен в медицинскую поликлинику Университета Ростка (руководитель – Ф. Марциус). Тогда же, объединив два направления своих исследований – пальпацию и сифилис, Гаусман опубликовал большую работу по сифилитическим опухолям эпигастрия сначала в немецком клиническом сборнике, затем – в виде докторской диссертации (рецензент – профессор Марциус) [7]. Однако успешной защиты не случилось, то ли вследствие малого количества собственных клинических случаев по теме работы (5), то ли по причине критического отношения «старших» клиницистов к методике пальпации кишечника, пропагандируемой Гаусманом. По предложению В.П. Образцова в 1912 г. ученый совет Университета св. Владимира присудил Гаусману докторскую степень *honoris causa* (то есть «во внимание его научным работам в области терапии и обширной практической деятельности» [9], а не за защиту диссертации), причем даже в отсутствие самого докторанта (!). В том же году вышло русское издание его монографии «Основы методичного прощупывания желудочно-кишечного тракта помощью топографической скользящей глубокой пальпации» (255 страниц) с предисловием профессора И. Боаса. До 1913 г. Гаусман проработал в Ростке, а затем переехал в клинику Ф. Крауса (Берлин). К 1914 г. планировалось второе издание монографии по пальпации, но разразилась Первая мировая война. Как российский подданный (хотя и этнический балтийский немец) Гаусман был вынужден вернуться в Россию, где сразу же был привлечен на военную службу и работал терапевтом-консультантом в московских лазаретах. Поэтому подготовкой рукописи ко второму изданию (1918; 400 страниц) занимался немецкий врач Е. Фульд «с уважением к своеобразному стилю» автора [10].

С 1918 г. Гаусман работал приват-доцентом в 1-м МГУ на кафедре частной патологии и терапии. В 1924 г. он был приглашен на место руководителя терапевтической клиники медицинского факультета Белорусского государственного университета [11] и переехал в Минск. Этот период оказался самым успешным в его жизни и деятельности. Гаусман быстро смог организовать работу клиники и кафедры, часто выезжал за границу для чтения лекций на курсах усовершенствования врачей, публиковал работы по туберкулезу, сифилису, методам непосредственного объектив-

ного и лабораторного обследования. В 1931 г. он получил звание заслуженного деятеля науки БССР, в 1933 г. избран в АН БССР, где с 1936 г. руководил Медицинским кабинетом. В связи с 35-летием врачебной и научно-педагогической деятельности профессора Гаусмана напечатан сборник трудов в 2 томах (1934 и 1937 гг.), в первом из них помещена биография юбиляра. Когда ведущие отечественные терапевты (Ф.Г. Яновский, Д.Д. Плетнев, В.М. Коган-Ясный и др.) решили издать коллективный труд о висцеральном сифилисе, 4 главы из 11 в нем были поручены Гаусману. В 1939 г. Гаусман, относя себя к числу «тех весьма немногих старых терапевтов, которые не отмежевались от туберкулеза», издал первую в отечественной литературе монографию по внелегочному туберкулезу.

Вся налаженная, обеспеченная жизнь и успешная карьера оборвались в 1941 г. с началом Великой Отечественной войны. Фашистские войска вошли в Минск уже 28 июня. Пожилой профессор Гаусман, вероятно, и не пытался бежать. Оккупация для него обернулась полным крахом: зарплату не платили, частная практика почти исчезла, банк, где хранились его сбережения, сгорел, здание академии, где находилась его квартира, конфисковали оккупационные власти. Гаусман много болел, пытался как «фольксдойче» добиться выделения пенсии или переселения на «историческую родину», но более 2 лет эти просьбы оставались тщетными [12]. Наконец разрешение на переселение получено, и в начале 1944 г. Ф.О. Гаусман с супругой Марией покинули Минск и выехали по направлению к Праге, где у Марии жили родственники [13]. Здоровье Гаусмана опять ухудшилось, потребовалась операция на желчном пузыре, после которой он умер от перитонита. Следует отметить, что в ряде источников [11] как место его смерти указан г. Инсбрук (Австрия), но документального подтверждения тому не приводится.

Представленные материалы позволяют полагать, что отношения Ф.О. Гаусмана с оккупационными властями имели характер не «службы фашистам», а лишь вынужденного сотрудничества; тем не менее еще в 1942 г. он объявлен «предателем советского народа», а в 1947 г. посмертно лишен академического титула. Из библиотек изъяли его труды, из материалов по истории отечественной медицины – его имя, а методическую пальпацию стали называть методом «Образцова–Стражеско–Василенко» (хотя научная школа Образцова и дополняла методику, но при этом вела отделочные работы в уже построенном здании). Лишь много позже Гаусман стал понемногу возвращаться «из небытия». В материалах историко-медицинской конференции в БССР (1968 г.) проскочила юбилейная заметка к 100-летию Гаусмана, в которой он даже назван «одним из основателей советской терапевтической школы». После событий 1991 г. и «парада суверенитетов» о Ф.О. Гаусмане вновь заговорили как об одном из самых выдающихся деятелей белорусской медицины, умалчивая, впрочем, об истории последних лет его жизни. В итоге оценка его вклада в развитие терапии и, в первую очередь, в совершенствование методов пальпации живота изменилась от полного умалчивания его заслуг в послевоенном СССР до признания его основным автором метода пальпации органов желудочно-кишечного тракта в некоторых работах последних двух десятилетий (при этом без упоминания В.П. Образцова и других предшественников).

Исторически в немецкоговорящей Европе методика пальпации живота действительно связана с именем Гаусмана. Объяснением тому может быть то, что Образцов публично высказался мало и «слишком рано», когда ведущие терапевты Европы еще не были готовы к принятию этой методики, тогда как Гаусман был знаком со многими немецкими врачами и лично демонстрировал им пальпацию живота. Описывая «свою» методику пальпации, он опубликовал не менее 20 статей в немецких журналах и сборниках, не говоря уже о монографии, посвященной методической пальпации кишечника и дважды опубликованной на немецком языке (1910 и 1918 гг.). Следует отметить, что в этой монографии он упомянул Гленара и Образцова как «инициаторов в области методической пальпации толстой кишки», тогда как в статьях пользовался преимущественно местоимениями первого лица и самоцитированием. Ясность в этот вопрос может внести статья Гаусмана в юбилейном издании, посвященном профессору В.П. Образцову (1911 г.), в начале которой он обратился к юбиляру с прямой речью: «Посвящая Вам, глубокоуважаемый Василий Парменович, настоящую работу, я невольно вспоминаю тот момент, когда я впервые услышал о Вас и о Ваших трудах». Далее Гаусман подтвердил приоритет Образцова в разработке методики пальпации органов брюшной полости [8]. Да и внимательное сопоставление работ Образцова (конца XIX в.) и Гаусмана (начала XX в.) показывает, что, изложив методику пальпации кишечника более детально и методично, Гаусман не привнес в нее ничего принципиально нового.

В то же время отрицать выдающийся вклад Гаусмана в это приоритетное открытие также нет оснований: ему принадлежат и сам термин «топографическая скользящая глубокая пальпация», и окончательная редакция описания методики (в монографии), и попытка подвести под пальпацию научную основу; им проделана огромная работа по сопоставлению результатов пальпации и данных рентгеновского исследования желудка и кишечника. Именно Гаусман своими выступлениями на зарубежных конференциях и курсах для врачей и многочисленными публикациями способствовал утверждению этой методики в европейской клинической практике. Неслучайно один из основоположников гастроэнтерологии профессор И.И. Боас, сначала отнесшийся к пальпации кишечника осторожно, впоследствии сказал: «Мы все должны перестать опираться на учение Гаусмана». Таким образом, анализ трудов трех пионеров рассматриваемой методики позволяет считать Ф. Гленара родоначальником идеи методической пальпации живота, В.П. Образцова – основным (и независимым от Гленара) разработчиком методики, а Ф.О. Гаусмана – автором ее научного обоснования и популяризатором, обеспечившим ее признание в Европе и в России. На групповых фотографиях ведущих советских терапевтов 2-й половины 1930-х годов Ф.О. Гаусман занимает место среди лидеров терапевтической элиты. Так он воспринимался коллегами, и нет оснований передвигать его в нашей исторической памяти.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roger Glénard. L'Hépatisme. Paris, 1922; p. 9-21.
2. Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник. Под ред. В.И. Бородулина, А.В. Тополянского. М.: Эксмо, 2009; с. 145 [Syndromes and symptoms in clinical practice: eponymic dictionary-reference. Eds. VI Borodulin, AV Topolyanskiy. Moscow: Eksmo, 2009; p. 145 (in Russian)].
3. Baron JH, Sonnenberg A. The wax and wane of intestinal autointoxication and visceroptosis – historical trends of real versus apparent new digestive diseases. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2695-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2002.07050.x10.1016/s0002-9270(02)05467-9
4. Glenard F. Les ptoses viscérales (estomac, intestin, rein, foie rate) diagnostic et nosographie (entéroptose-hépatisme). Paris, 1899.
5. Бородулин В.И., Васильев К.К., Поддубный М.В., Тополянский А.В. Классик отечественной медицины В.П. Образцов (1851–1920): мифы и быль. М.: Курс, 2018. [Borodulin VI, Vasil'ev KK, Poddubnyi MV, Topolyanskiy AV. Classic of Russian medicine VP Obratsov (1851–1920): myths and reality. Moscow: Curs, 2018 (in Russian)].
6. Образцов В.П. К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца. 2-е изд. Киев: Изд. студентов-медиков, 1912 [Obratsov VP. To the physical study of the gastrointestinal canal and heart. 2nd ed. Kiev: Izd. studentov-medikov, 1912 (in Russian)].
7. Hausmann Th. Die syphilitischen Tumoren des Magens und sonstige syphilitische Tumoren der Oberbauchgegend und ihre Diagnostizierbarkeit, mit besonderer Berücksichtigung der mit Hilfe der topographischen Gleit- und Tiefenpalpation erzielten Resultate. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Eds. F Kraus, et al. Berlin: Springer; 1911. DOI:10.1007/978-3-642-90630-5_10
8. Гаусман Ф.О. О блуждающем привратнике и о распознавании его помощью методичной пальпации. Киев: Тип. АО «Петр Барский в Киеве», 1911; с. 1 [Hausmann Th. On the pylorus mobilis and its recognition by methodical palpation. Kiev: Tip. AO "Petr Barskij v Kieve", 1911; p. 1 (in Russian)].
9. Отчет о состоянии и деятельности Императорского университета св. Владимира за 1912 год. Киев, 1913; с. 79 [Report on the status and activities of the Imperial University of St. Vladimir for 1912. Kiev, 1913; p. 79 (in Russian)].
10. Hausmann Th. Die methodische Gastrointestinalpalpation und ihre Ergebnisse. Berlin: S. Karger, 1918; p. 3-4.
11. Змачинская Н.Ф., Мальковец М.В., Пересада А.Н. Заведующие кафедрами и профессора Минского медицинского института (1921–1996): биографический справочник. Минск: МГМИ, 1999; с. 176 [Zmachinskaya NF, Mal'kovec MV, Peresada AN. Heads of departments and professors of the Minsk Medical Institute (1921–1996): biographical reference. Minsk: MGM, 1999; p. 176 (in Russian)].
12. Письмо рейскомиссариата Восточных территорий генеральному комиссару по Белороссии (Weissruthenien) в отношении случая Гаусмана. НАРБ. Ф. 370. Оп. 1. Д. 148а. Лл. 59,73-4 об. [Letter of the Reichskommissariat of the Eastern Territories to the General Commissioner for Belorussia (Weissruthenien) regarding the Hausmann case. NARB. F. 370. Op. 1. D. 148a. Ll. 59,73-4 ob. (in Russian)].
13. Zamoiski A, Wiggering J. Zwischen sowjetischer Medizin und Volksdeutschum: der Internist Theodor Hausmann. Stuttgart: Franz Steiner Verlag, 2016; p. 101-2.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Юбилей профессора Асфольда Ивановича Парфенова



3 августа 2021 г. исполнилось 85 лет видному отечественному гастроэнтерологу, заслуженному врачу РФ, полковнику медицинской службы в отставке **Асфольду Ивановичу Парфенову**. Асфольд Иванович – выдающийся врач-клиницист, эксперт в диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, руководитель научно-исследовательского отдела патологии кишечника, Почетный профессор Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова.

Еще будучи курсантом Военно-морской медицинской академии, Асфольд Иванович начал заниматься научными проблемами гастроэнтерологии и дважды был удостоен первой премии на конкурсах слушателей Военно-морской медицинской академии. Во время прохождения военной службы на Камчатке он защитил диссертацию по клинико-морфологическим взаимосвязям желудка и толстой кишки у больных хроническим гастритом. В дальнейшем, уже работая в специализированном гастроэнтерологическом отделении Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, А.И. Парфенов под руководством академика А.М. Уголева исследовал патофизиологию кишечного пищеварения. Используя методику перфузии кишечника полисубстратными растворами, он обнаружил у больных разнообразные расстройства полостного, мембранного пищеварения и всасывания, предложил оригинальные методы их диагностики и лечения.

В 1987 г. академик А.С. Логинов предложил Асфольду Ивановичу возглавить отделение патологии тонкой кишки в ЦНИИГ (ныне МКНЦ им. А.С. Логинова). За многие годы работы в этом учреждении профессор А.И. Парфенов существенно расширил клинические представления о заболеваниях кишечника в нашей стране. Еще в 1980-х годах его усилиями был изъят из клинической практики традиционный в то время диагноз «хронический энтероколит». У большинства больных с таким диагнозом патология кишечника на самом деле соответствовала разным вариантам синдрома раздраженного кишечника (СРК). При дальнейшем исследовании патофизиологии СРК профессор А.И. Парфенов и его ученики обнаружили, что у большинства этих больных клинические симптомы «раздраженного кишечника» вызывает плохая переносимость короткоцепочечных углеводов, пептидов и липидов вследствие снижения активности мембранного пищеварения. У этих больных, по убеждению А.И. Парфенова, может быть установлен нозологический диагноз – энтеропатия с нарушением мембранного пи-

щеварения. Причиной ее служат кишечные инфекции, некоторые пищевые добавки и медикаменты, другие факторы внешней среды, повреждающие тонкую кишку. Длительное применение современных цитопротекторов (ребамипид, пробиотики и др.) в составе комплексной терапии энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения, по данным ученых МКНЦ им. А.С. Логинова, способствует выздоровлению.

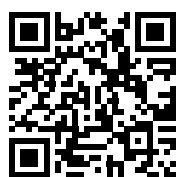
А.И. Парфеновым впервые описаны постинфекционный СРК, хронический иерсиниозный илеит, хологенная диарея как вариант постхолестазного синдрома, инволютивная малдигестия. Особенно глубоко А.И. Парфенов изучает целиакию. Впервые в нашей стране его сотрудниками – Л.М. Крумс, Е.А. Сабельниковой, И.Н. Ручкиной, Р.Б. Гудковой, С.В. Быковой, Н.И. Полевой и многими другими получены сведения о распространенности целиакии в группах риска, описаны атипичные клинические формы, усовершенствованы методы диагностики, лечения и реабилитации. Накопленные сведения подытожены во Всероссийском консенсусе по диагностике и лечению целиакии.

В МКНЦ им. А.С. Логинова постоянно совершенствуется стратегия лечения воспалительных заболеваний кишечника. Активно развивается новое направление в терапии болезни Крона и язвенного колита с использованием высокотехнологичного лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов.

За 60 лет работы на поприще отечественного здравоохранения профессор А.И. Парфенов написал руководства для врачей «Болезни кишечника» (в соавторстве с А.С. Логиновым), «Энтерология: руководство для врачей» (издания 2001 и 2009 гг.), монографии «Болезни илеоцекальной области», «Очерки клинической энтерологии» и более 700 других научных публикаций (индекс Хирша – 34). А.И. Парфенов – соавтор 19 изобретений и 10 методических рекомендаций.

А.И. Парфенов имеет награды за службу Родине в Вооруженных Силах, он дважды удостоен премии г. Москвы в области медицины. Асфольд Иванович Парфенов создал научную школу, на базе которой его учениками выполнены 6 докторских и 12 кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он является членом редколлегии, а с 2011 г. – заместителем главного редактора журнала «Терапевтический архив».

Редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Терапевтический архив» поздравляют Асфольда Ивановича и желают юбиляру крепкого здоровья и дальнейшей продуктивной работы на благо российского здравоохранения.



OMNIDOC.TOR.RU

Памяти Валерия Григорьевича Савченко

8 января 1952 г. – 25 июля 2021 г.

Российская и мировая гематология понесла тяжелую утрату: 25 июля 2021 г. скоропостижно скончался выдающийся ученый, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России, заслуженный работник здравоохранения РФ, президент Национального гематологического общества, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Валерий Григорьевич Савченко. Ушел из жизни человек, с именем которого связана целая эпоха в развитии отечественной гематологии.

В.Г. Савченко родился 8 января 1952 г. на Украине. После окончания в 1969 г. Второй московской физико-математической школы при МГУ поступил в Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, который с отличием окончил в 1975 г. по специальности «Лечебное дело». Вся его жизнь после окончания вуза была связана с гематологией.

В 1980 г. окончил ординатуру и аспирантуру на кафедре гематологии и интенсивной терапии Центрального института усовершенствования врачей, защитив кандидатскую диссертацию на тему «Патогенез и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры», в течение 7 лет работал ассистентом кафедры.

В 1988 г. В.Г. Савченко назначен заведующим отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра. В 1993 г. защитил докторскую диссертацию по теме «Современная стратегия терапии острых лейкозов». Ученое звание профессора присвоено в 1996 г.

В 2004 г. избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, с 2013 г. – академик РАН.

В 2011 г. Валерий Григорьевич Савченко назначен генеральным директором ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России).

Пытливый ум, любознательность, энциклопедические знания, аналитическое мышление привели к тому, что фактически нет области в современной гематологии, в которой Валерий Григорьевич не смог бы четко сформулировать научную задачу и определить пути ее решения, подсказать направление диагностического поиска и алгоритм лечения. Он разрабатывал программы терапии острых лейкозов и депрессий кроветворения, руководил проведением первых в России многоцентровых исследований, был основоположником выполнения трансплантации костного мозга.



Профессор В.Г. Савченко руководил исследовательскими работами в области молекулярной генетики, биологии, физиологии кроветворения, цитогенетики и трансплантационной иммунологии. Под его руководством разработаны алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, подготовлены клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по профилю «Гематология».

Под руководством В.Г. Савченко состоялась защита 30 кандидатских и 14 докторских диссертаций. Валерий Григорьевич – соавтор 14 авторских свидетельств об изобретении. Уделяя большое внимание сохранению школы и преемственности в подготовке врачей-гематологов, Валерий Григорьевич постоянно занимался преподавательской деятельностью, непосредственно участвовал в междисциплинарных консилиумах в сложных клинических ситуациях.

Валерий Григорьевич Савченко являлся главным редактором журнала «Гематология и трансфузиология», входил в состав редколлегии журналов «Терапевтический архив», «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», был членом редакционного совета журналов «Cellular Therapy and Transplantation», «Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Незаменимые люди есть. Таким человеком был и остается Валерий Григорьевич. Утрата, понесенная всеми нами, невосполнима.

*Редакционная коллегия и Редакционный совет
журнала «Терапевтический архив»*



OMNIDOCTOR.RU