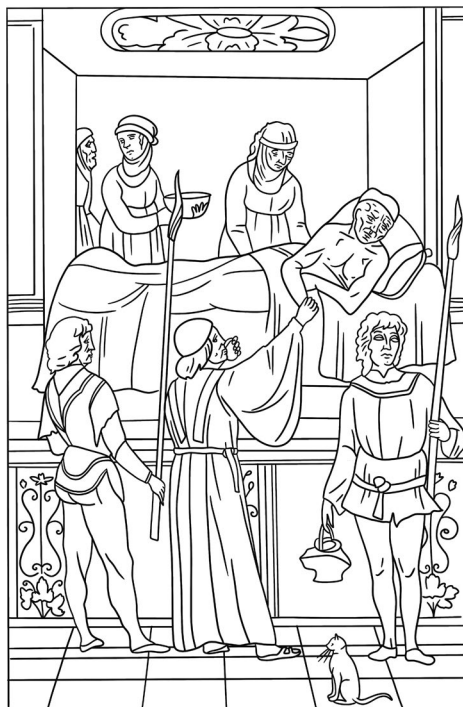


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
2.2022

CONSILIUM | OmniDoctor
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 (ext. 314)
i.astrakhantseva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. 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: 22.02.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9500 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

2.2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), 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),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. 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. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.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 Rossi”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 22.02.2022

**Format 60×90 1/8. The total circulation
is 9500 copies.**

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

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

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

2.2022

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*

Issues of gastroenterology

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVE, 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.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), K.A. PASHKOV (Moscow),

VI. 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

EDITORIAL ARTICLE

А.И. Парфенов

Пищевая непереносимость и тонкая кишка

153 Asfold I. Parfenov

Food intolerances and the small intestine

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

М.А. Бутлов, Т.В. Жесткова, Е.М. Есакова, Л.В. Ефанова

Оценка 10-летней динамики случаев госпитализации пациентов с язвенной болезнью, хроническим гастритом и хроническим дуоденитом

160 Mikhail A. Butov, Tatyana V. Zhestkova, Evgeniia M. Esakova, Larisa V. Efanova

Assessment of ten-year dynamics of cases of hospitalizations of patients with peptic ulcer disease, chronic gastritis and chronic duodenitis

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина, В.В. Ватулин

Характеристика нарушений моторно-эвакуаторной деятельности желудка и кишечника при хронической дуоденальной недостаточности

166 Yakov M. Vakhrushev, Marina S. Busygina, Valerii V. Vatulin

Characteristic of disorders of motor-evacuator activities of the stomach and intestinal in chronic duodenal insufficiency

А.А. Лищинская, О.В. Князев, А.В. Каграманова, Г.А. Дудина, Е.А. Сабельникова, И.А. Ли, К.К. Носкова, Н.А. Бодунова, А.И. Парфенов
Частота и факторы риска тромбозомболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника**172 Albina A. Lishchinskaya, Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Galina A. Dudina, Elena A. Sabelnikova, Irina A. Li, Karina K. Noskova, Natalia A. Bodunova, Asfold I. Parfenov**
Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases**Э.П. Яковенко, Т.В. Строчкова, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко, И.З. Гюева, М.А. Алдиярова**
Эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование**180 Emiliya P. Yakovenko, Tatiana V. Strokov, Alexander N. Ivanov, Andrei V. Iakovenko, Irina Z. Gioeva, Malika A. Aldiyarova**
The effectiveness of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68 in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome. Prospective randomized comparative study**Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, М.В. Ляпина**
Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**188 Yakov M. Vakhrushev, Anna P. Lukashevich, Mariia V. Lyapina**
The study of abdominal and parietal enteric microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease**А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова, П.В. Гуляев, И.Н. Васильева**
Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни**194 Andrey A. Svistunov, Mikhail A. Osadchuk, Ekaterina D. Mironova, Pavel V. Guliaev, Inna N. Vasileva**
The role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin in the occurrence of cholelithiasis**Д.А. Сычев, А.И. Парусов, И.Д. Лоранская, Н.П. Денисенко, К.А. Акмалова, Ж.А. Созаева, О.Л. Туркина, М.С. Застрожин**
Роль полиморфных маркеров гена *CYP2D6* в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени**200 Dmitry A. Sychev, Andrei I. Parusov, Irina D. Loranskaya, Natalia P. Denisenko, Kristina A. Akmalova, Zhannet A. Sozaeva, Olga L. Turkina, Michael S. Zastrozhin**
CYP2D6 gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis**И.В. Маев, А.М. Мкртумян, Л.Г. Бектемирова, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева**
Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**209 Igor V. Maev, Ashot M. Mkrtumyan, Luiza G. Bektemirova, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva**
The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus

М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, О.Н. Ткачева, Е.А. Трошина, М.В. Шестакова, В.В. Бредер, Н.И. Гейвандова, В.Л. Доцицин, Е.Н. Дудинская, Е.В. Ершова, Х.Б. Кодзоева, К.А. Комшилова, Н.В. Корочанская, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина, М.Ю. Надинская, И.Г. Никитин, Н.В. Погосова, А.И. Тарзиманова, М.Ш. Шамхалова

Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

О.С. Аришева, С.В. Авдошина, Л.А. Горева, М.А. Маркова

Развитие портальной гипертензии и печеночной недостаточности у молодой женщины на фоне длительного приема витамина А. Клиническое наблюдение

Е.А. Волчкова, К.С. Легкова, Т.Б. Топчий

Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

И.Н. Григорьева

Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки

М.А. Осадчук, А.М. Осадчук

Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения

В.А. Ахмедов

Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Д.С. Бордин, М.И. Шенгелия, В.А. Иванова, И.Н. Войнован

История открытия бактерии *Helicobacter pylori*

216 Marina V. Maevskaya, Yulia V. Kotovskaya, Vladimir T. Ivashkin, Olga N. Tkacheva, Ekaterina A. Troshina, Marina V. Shestakova, Valeriy V. Breder, Natalia I. Geyvandova, Vladimir L. Doshchitsin, Ekaterina N. Dudinskaya, Ekaterina V. Ershova, Khava B. Kodzoeva, Kseniya A. Komshilova, Natalia V. Korochanskaya, Alexander Yu. Mayorov, Ekaterina E. Mishina, Maria Yu. Nadinskaia, Igor G. Nikitin, Nana V. Pogoseva, Aida I. Tarzimanova, Minara Sh. Shamkhalova

The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities



CASE REPORTS

254 Olga S. Arisheva, Svetlana V. Avdoshina, Lubov A. Goreva, Maria A. Markova

The development of portal hypertension and liver failure on the background of long-term intake of vitamin A in a young woman. Case report

259 Ekaterina A. Volchkova, Kristina S. Legkova, Tatiana B. Topchy

COVID-19 as a trigger of autoimmune hepatitis. Case report

REVIEWS

265 Irina N. Grigor'eva

Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages

271 Mikhail A. Osadchuk, Alexey M. Osadchuk

Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics

277 Vadim A. Akhmedov

Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19

HISTORY OF MEDICINE

283 Dmitry S. Bordin, Mariam I. Shengelia, Valeriya A. Ivanova, Irina N. Voynovan

The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*

Пищевая непереносимость и тонкая кишка

А.И. Парфенов✉

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

Аннотация

В статье представлен анализ литературы о пищевой непереносимости (ПН), связанной с присутствием в рационе ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), гистамина и пищевых добавок. Обсуждается связь ПН с недостаточной активностью ферментов слизистой оболочки тонкой кишки, в частности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Часто отмечаемая у них ПН вынуждает строго придерживаться элиминационной диеты и значительно ухудшает качество жизни из-за неудовлетворенности результатами лечения. Анализ литературы подтвердил у многих пациентов с синдромом раздраженного кишечника этиотропную связь с плохой переносимостью пищевых продуктов и диктует необходимость проведения рандомизированных исследований с целью дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения пищевой толерантности под влиянием цитопротективной терапии.

Ключевые слова: пищевая непереносимость, гистамин, пищевые добавки, мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И. Пищевая непереносимость и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2022;94(2):153–159. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201364

EDITORIAL ARTICLE

Food intolerances and the small intestine

Asfold I. Parfenov✉

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The article presents an analysis of the literature on food intolerance (FS) associated with the presence in the diet of fermentable oligodisaccharides and polyols FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), histamine and food additives. The relationship between FS and insufficient activity of enzymes of the small intestine mucosa, in particular, in patients with irritable bowel syndrome, is discussed. FS often noted in them forces them to strictly adhere to the elimination diet and significantly impair the quality of life due to dissatisfaction with the results of treatment. Analysis of the literature has confirmed in many patients with irritable bowel syndrome an etiotropic relationship with poor food tolerance and dictates the need for randomized studies to further study the pathogenetic mechanisms of increasing food tolerance under the influence of cytoprotective therapy.

Keywords: food intolerance, histamine, food additives, membrane digestion, enteropathy with a violation of membrane digestion, disaccharidase, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipid

For citation: Parfenov AI. Food intolerances and the small intestine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):153–159. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201364

Введение

Непереносимость пищевых продуктов или повышенная чувствительность организма к их употреблению встречается у 20–30% взрослых людей и включает в себя разные по механизмам и клиническим проявлениям патологические ответы на прием пищевых веществ [1]. Пищевая непереносимость (ПН) у 1–2% связана с пищевой аллергией, т.е. с участием иммунной системы [2–4], может быть обусловлена повышенным содержанием в ней гистамина [5], или с отвращением к пище, причиной которого служат психологические реакции, формирующиеся на основе патологических условных рефлексов [6].

Наиболее часто плохая переносимость касается продуктов с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols). Появление ПН объясняется ферментацией указанных углеводов кишечной микробной флорой. В результате появляются метеоризм, дискомфорт, боли в животе и послабления стула. Эти симптомы особенно выражены

при висцеральной гиперчувствительности, свойственной пациентам с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), в частности с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [7]. Недавно появились сообщения о недостаточной активности дисахаридаз у больных с ФЗК [8]. Часто отмечаемая у них ПН вынуждает строго придерживаться эмпирически подбираемой элиминационной диеты. Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого, преимущественно жидкого, стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона значимо ухудшают качество жизни пациентов. У некоторых из них развиваются психопатологические нарушения от астенических до неврозоподобных состояний [9]. Предположения об этиотропной связи ФЗК с ПН являются актуальными для дальнейшего понимания их патогенеза с позиций возможного нарушения у пациентов кишечного пищеварения.

Цель настоящей статьи – критический анализ литературы о связи ПН с активностью ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

Информация об авторе / Information about the author

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

✉ Asfold I. Parfenov. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Генетически детерминированная дисахаридазная недостаточность

Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы (СИМ) на хромосоме 3 (3q25–q26) является одной из врожденных аномалий мембранных ферментов СОТК из семейства дисахаридаз. Подсчитано, что от 2 до 9% представителей североамериканского или европейского происхождения могут иметь генетические варианты дефицита СИМ [10]. Эта дисахаридаза необходима для разрушения α -гликозидных связей в сахарозе и мальтозе. В гене сахаразы человека идентифицировано более 25 генетических вариантов, которые могут быть причиной различной степени тяжести ПН. СИМ представляет собой гликопротеид, локализованный на щеточной кайме апикальной мембраны ворсинок СОТК. Панкреатические протеазы расщепляют ее на сахаразу и изомальтазу. Изомальтаза расщепляет разветвленные 1-6-связи в α -декстринах, а сахараза расщепляет 1-4-связи в крахмале, сахарозе и мальтозе, переваривая их до мономеров, предназначенных для всасывания [11]. Когда отсутствует или снижается активность СИМ, пищевые углеводы, содержащие сахарозу и крахмал, индуцируют симптомы ПН из-за неспособности или снижения способности к абсорбции.

Впервые сообщили о диарее, связанной с врожденным аутосомно-рецессивным дефицитом СИМ, голландские педиатры W. Dicke и соавт. в 1960 г. [12]. У детей уже в младенческом возрасте появляются обильная осмотическая диарея, вздутие живота, колики и обезвоживание после употребления фруктов, соков, злаков, модифицированного (безлактозного) молока и крахмала. В последующие годы у детей наблюдаются раздражительность, дефицит массы тела и отставание в росте [13, 14]. M. Henström и соавт. установили, что лица с генетическими вариантами дефицита СИМ предрасположены к СРК [15]. Недостаточность СИМ подтверждали биохимическим исследованием биоптатов СОТК или с помощью дыхательного теста с сахарозой. Дифференциальный диагноз рекомендуется проводить с СРК [16] и целиакией [17]. S. Cohen обобщил результаты обследования 963 детей с болями в животе (78%) и/или диареей (43%). Всем исследовали активность дисахаридаз в дуоденобиоптатах. У 73 (7,6%) из них выявлен дефицит СИМ, у 60% – сочетавшийся с дефицитом лактазы или других дисахаридаз, что послужило основанием для пересмотра ранее установленных диагнозов ФЗК [18]. Лечение генетически детерминированной недостаточности СИМ основано на применении диеты с ограничением сахарозы в сочетании с ферментом саккозидазой, синтезированной из дрожжей и глицирина [19].

Вторичная дисахаридазная недостаточность

Вторичный, или приобретенный, дефицит мембранных ферментов возникает при повреждении СОТК. В экспериментах на свиньях показано, что снижение высоты кишечных ворсинок напрямую коррелирует со снижением активности лактазы, сахаразы и мальтазы [20]. Целиакия и другие болезни тонкой кишки (ТК) могут сопровождаться вторичной недостаточностью СИМ [21]. В процессе лечения активность ферментов постепенно повышается и может служить одним из показателей восстановления СОТК у больных целиакией [22]. Клинически снижение ферментативной активности и атрофия ворсин в ТК проявляются хронической осмотической диареей, причиной которой служит микробная ферментация короткоцепочечных углеводов, вызывающая появление симптомов ПН [23].

В проспективном пилотном исследовании B. Chumpritazi и соавт. изучили активность дисахаридаз у 28 детей с реци-

дивирующими болями в животе. В дуоденальных биоптатах, полученных при эзофагогастродуоденоскопии, у 15 (53,6%) из них обнаружен низкий уровень лактазы, у 4 (14,3%) – сахаразы, у 5 (17,9%) – мальтазы и у 4 (14,3%) – низкая активность глюкоамилазы [24]. В 2017 г. мы опубликовали результаты исследования дисахаридаз в СОТК у 102 пациентов с СРК и обнаружили нормальную активность мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы в СОТК лишь у 10,8% из них. У 58 (56,9%) человек отмечено частичное, а у 33 (32,3%) – облигатное снижение карбогидраз [8]. Распространенность дефицита мембранных ферментов среди пациентов с СРК изучалась также S. Kim и соавт. Авторы обследовали 31 пациента с предполагаемым СРК. При биохимическом исследовании дисахаридаз в СОТК дефицит СИМ выявлен у 35% пациентов. По мнению авторов, активность ферментов ТК необходимо учитывать при дифференциальной диагностике СРК с другими заболеваниями кишечника [17].

Исходя из сказанного, можно утверждать, что исследование кишечных карбогидраз у больных с СРК и другими ФЗК позволяет установить у многих из них дисахаридазную недостаточность, т.е. нарушение мембранного пищеварения.

ПН и глютен

Среди продуктов, способных вызвать ПН, особую роль играют белки пшеницы, ржи и ячменя. Глютен, или клейковина, улучшает качество теста, делая его пышным. Поэтому его используют для повышения вкусовых качеств продуктов. Пшеница и родственные ей злаки также содержат лектины (агглютинин) и ингибиторы α -амилазы/трипсина [25]. Помимо аутоиммунного ответа, свойственного целиакии и аллергии, глютен может вызывать у 5–14% пациентов также системные нервно-психические расстройства (головная боль, «затуманенное сознание», усталость, «синдром беспокойных ног» и др.), которые классифицируют как «чувствительность к глютену, не связанную с целиакией» (ЧГНЦ). Причину связывают с патологическим влиянием глютена и лектина на проницаемость СОТК и на состав кишечной микробиоты. Связь глютена с ЧГНЦ подтверждена применением агглютиновой диеты с последующей провокацией глютенном. Ингибиторы α -амилазы/трипсина активируют высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов [26–30].

ПН, связанная с гистамином

Гистамин относится к биогенным аминам с высоким потенциалом ПН [31]. Связь ПН с гистамином известна при отравлении тунцом и скумбрией, а также неспособности некоторых людей метаболизировать гистамин в кишечнике [32]. В метаболизме гистамина участвуют диаминооксидаза (ДАО) и гистамин-N-метилтрансфераза [33, 34]. ДАО экспрессируется в СОТК и восходящей части ободочной кишки и потому играет важную роль в защите организма от экзогенного гистамина [35].

Гистамин присутствует во многих пищевых продуктах [36] и продуцируется микробами, находящимися в них [37]. Международные организации здравоохранения считают непереносимость гистамина (НГ) одной из основных проблем продовольственной безопасности [38].

Симптомы НГ возникают в результате снижения активности ДАО, повышения уровня гистамина в плазме и влияния на кожу, желудочно-кишечный тракт, гемодинамику и нервную систему [6, 39, 40]. Клинические проявления НГ характеризуются покраснением кожи, зудом, крапивницей, вздутием живота, диареей и болью в животе, головной

Таблица 1. Продукты, содержащие гистамин**Table 1. Products containing histamine**

Мясо	Колбасы, вяленое мясо, ветчина и др.
Рыба	Сельдь, тунец, скумбрия, сардины и анчоусы
Сыр	Все виды твердых, мягких и плавленых сыров
Овощи	Баклажаны, квашеная капуста, шпинат, помидоры, томатный сок, кетчуп
Напитки	Уксус, пиво, алкоголь.

болью и тахикардией [6, 32]. Основным барьером, противостоящим экзогенному гистамину в кишечнике, является фермент ДАО, который предотвращает его проникновение в системный кровоток [40]. Дефицит ДАО может иметь генетическое и патологическое происхождение, вызванное воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [41], ЧГНЦ [42] и повреждением СОТК при ее заболеваниях [43, 44].

Диагноз НГ ставится на основании клинических проявлений и исключения симптомов сенсibilизации, связанных с повышением уровня гистамина в плазме [6, 45]. Поэтому рекомендуется провести внутрикожный тест на сенсibilизацию, связанную с пищевой аллергией, и измерить уровень триптазы в плазме, чтобы исключить системный мастоцитоз [35, 46].

В качестве диагностического теста предложено исследовать активность ДАО в биоптатах СОТК. В отличие от больных рецидивирующей крапивницей и с пищевой аллергией у пациентов с НГ этот показатель снижен [47].

Основу лечения НГ составляют диета с низким содержанием гистамина и H_1 -блокаторы гистаминовых рецепторов. Продолжительность лечения колеблется от 3 до 4 нед [6, 48].

В табл. 1 представлены продукты, содержащие гистамин [49].

Некоторые авторы предлагают лечить пациентов с НГ пищевыми добавками (ПД), содержащими ДАО [50]. Применяют экстракты почек свиней [45] и некоторых растений [51, 52]. Препараты назначают внутрь за 1 ч до употребления пищи, богатой гистамином. G. Manzotti и соавт. и W. Schnedl и соавт. анализировали эффективность добавок ДАО у пациентов с желудочно-кишечными, сердечно-сосудистыми, респираторными, дерматологическими и неврологическими жалобами. В обоих исследованиях сообщалось о значительном уменьшении интенсивности или частоты симптомов [51, 52].

Пищевые добавки

В пищевой промышленности широко применяют ПД, предназначенные для сохранения пищи, улучшения ее вкуса или внешнего вида. В зависимости от задач ПД подразделяют на консерванты, ароматизаторы, эмульгаторы, загустители, увлажнители и усилители вкуса. По мере развития этого направления пищевой индустрии появляются исследования возможного влияния ПД на организм человека. Частота симптомов ПН, связанных с ПД, составляет 0,01–0,23% у взрослых и от 2 до 7% – у детей [53]. Замечено, что ПД способствуют появлению СРК-подобных и внекишечных симптомов (крапивница, экзема, головная боль, ринит, заложенность носа) [54]. Некоторые ПД вызывают иммунные нарушения [55].

Из красных водорослей изготавливают каррагинаны, используемые в качестве загустителей, эмульгаторов и для улучшения визуальных свойств молочных продуктов, дет-

ских смесей и мясных продуктов. J. Martino и соавт. показали *in vitro* на эпителиальных клетках, экспериментальных животных и микробиоме человека, что каррагинан и карбоксиметилцеллюлоза повышают проницаемость СОТК, активируют провоспалительные цитокины, вызывают или усиливают воспалительные реакции, подобные ВЗК [56].

В качестве загустителей и подсластителей применяют мальтодекстрин или модифицированный (кукурузный, пшеничный и т.д.) крахмал. Его содержит 60% всех упакованных продуктов питания [57]. Но оказалось, что мальтодекстрин способствует росту кишечной палочки и служит предиктором болезни Крона [58]. Поэтому продукты, содержащие эту ПД, недопустимы в рационе больных с ВЗК и в диете FODMAP [59].

Имеются сообщения о побочных эффектах пищевого красителя тартразина, сульфитов серы, бензойной кислоты [60] и глутамата натрия [61]. Предполагаются опосредованные иммуноглобулином Е астматические реакции на сульфиты серы. Предполагается, что сульфитооксидаза приводит к накоплению сульфита, вызывающего холинергический бронхоспазм. На моделях крыс показано, что обычно используемые эмульгаторы карбоксиметилцеллюлоза и полисорбат-80 вызывают воспаление слабой степени, ожирение, метаболический синдром и разрушают эпителиальный барьер [62]. Аналогичным образом наночастицы (диоксид титана), добавляемые в пищу в качестве отбеливающего агента, нарушают усвоение питательных веществ, так как повреждают эпителий кишечника [63]. Некоторые ПД могут вызывать неспецифическую антигениндуцированную псевдоаллергическую гиперчувствительность [64].

Для диагностики ПН, связанных с ПД, используют краткосрочную (2–6 нед) диету с низким содержанием химикатов, после которой следует повторная проверка на переносимость каждого химического вещества [54, 65]. Исключение глутамата из рациона пациентов с СРК и фибромиалгией на протяжении 4 нед уменьшало тяжесть симптомов у 84% из них, а после отказа от нее через 3 дня симптомы появились вновь [65].

Большинство эмульгаторов влияет на развитие хронического воспаления [66]. Алюминий, диоксид титана и микрочастицы, используемые в качестве ПД, способствуют появлению ВЗК и их рецидивам [67].

Таким образом, из представленных данных следует, что ПД оказывают повреждающее влияние на кишечник и, следовательно, могут влиять на активность мембранных ферментов СОТК и ее барьерную функцию.

Диагностика и лечение ПН

Диагностика ПН, ассоциированной с недостаточной активностью дисахаридаз и других мембранных ферментов, основана на выявлении характерных клинических симптомов и лабораторном исследовании их активности в биоптатах СОТК. Активность дисахаридаз определяют биохимическим методом A. Dahlqvist [68] в модификации P. Trinder [69]. Результаты выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в мин (нг глюкозы/мг ткани × мин). В табл. 2 показана активность карбогидраз в СОТК в норме [8].

Нужно заметить, что активность мембранных ферментов неодинакова в разных отделах ТК [70, 71]. Поэтому необходимым методическим условием является их оценка в биоптатах, полученных из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки.

Активность кишечного пищеварения может быть измерена посредством дыхательных тестов с сахарозой и лактозой,

Таблица 2. Активность карбогидраз СОТК в норме (адаптировано [8])

Table 2. Activity of carbohydrases of small intestine mucosa is normal (adapted [8])

Показатели	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
<i>M±m</i>	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,64
Диапазон значений	100–1571	558–1323	91–348	17–148

генетическим секвенированием и косвенно по степени бактериального обсеменения ТК, основанной на данных водородного или водородно-метанового тестов [72].

Гистологическое исследование СОТК дает возможность выявлять у некоторых пациентов с предполагаемым ФЗК дистрофию эпителия, снижение высоты и даже деструкцию отдельных кишечных ворсин с формированием поверхностных эрозий [8, 9]. При этом необходимо учитывать возможность механического повреждения ткани кишки баншами биопсийных щипцов.

На основании сниженных показателей активности ферментов в биоптатах СОТК у больных с клинической картиной СРК или других вариантов ФЗК может быть установлена предложенная нами новая нозологическая форма болезни ТК – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру K-90.4 [9, 73].

Дифференциальную диагностику ЭНМП следует проводить с пищевой аллергией, целиакией, болезнью Уиппла, амилоидозом, болезнью Крона, СРК и другими ФЗК, а также с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, болезнями желчевыводящих путей с холергической диареей и атрофическим гастритом с секреторной недостаточностью [9].

Изучение распространенности и патогенеза ПН затруднено из-за сложности организации плацебо-контролируемых и слепых рандомизированных исследований и отсутствия адекватных данных о составе пищевых продуктов, содержащих в них глютен, гистамина, FODMAP и ПД [74]. Определенные перспективы связывают с исследованиями фекального профиля микробиоты [75], летучих органических соединений [76] и метаболома мочи [77]. Однако поставленные вопросы пока еще остаются без ответов.

Лечение

Диета

Диета с низким содержанием FODMAP согласно рандомизированным исследованиям оказалась эффективной у 50–80% пациентов с СРК [78–81] и функциональной диспепсией [82–85]. Оценка эффективности осуществлялась на протяжении трех этапов. На I этапе требовалось строгое следование диете в течение 2–8 нед. На II этапе диета расширялась с целью оценки эффективности, а III этап предусматривал постоянное ее соблюдение с полным отказом от продуктов с высоким содержанием FODMAP [86]. Положительный клинический эффект диеты с ограничением FODMAP объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы СОТК, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [8, 9, 16]. Подтверждением сказанного служат положительные результаты заместительной терапии ПН синтетическим ферментом сакрозидазой [87].

Цитопротекторы

Новым направлением в лечении больных с ПН является применение цитопротекторов [88]. В 1989 г. в Японии синтезирован цитопротектор ребамипид [89]. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1Н)-хинолинона. А. Tarnawski и соавт. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (EGF) и его рецепторов в слизистой оболочке желудка крыс [90]. Позже они установили, что ребамипид стимулирует синтез простагландинов E_2 и I_2 , подавляет свободнорадикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста β , EGF, HB-FGE (связанный с гепарином эпидермальный фактор роста), FGF (фактора роста фибробластов), IGF1 (инсулиноподобного фактора роста 1), интерлейкина 2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микрососудов [91]. В настоящее время ребамипид применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с хеликобактером [92], язвенного колита [93]. Он находит применение также в ревматологии и офтальмологии [94].

В ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» нами выполнено пилотное исследование влияния ребамипида на активность ферментов СОТК у 13 пациентов с ЭНМП. Препарат Ребагит назначали по 300 мг в день. Через 12 нед переносимость пищевых продуктов, содержащих FODMAP, улучшилась у 9 больных, метеоризм прекратился у 3, у 7 – уменьшился. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3 человек, уменьшились – у 8. Нарушения стула прекратились у 4 больных, уменьшились – у 6. Активность мальтазы возросла на 64% ($p=0,0019$), глюкоамилазы – на 82% ($p=0,016$), сахаразы – на 97% ($p=0,0041$). Активность лактазы увеличилась у 4 больных, снизилась – у 4, у остальных осталась без изменений. Динамику изменений ферментов у наблюдаемых больных оценивали с использованием парного теста Уилкоксона [93].

Таким образом, ребамипид повышает активность дисахаридаз СОТК на 60–80% и способствует уменьшению метеоризма, болей в животе и нарушений стула. В дальнейшем авторы предполагают получить ответы на вопросы, касающиеся продолжительности цитопротективной терапии, сохранения ее терапевтического эффекта и прогнозирования возможности выздоровления пациентов с ЭНМП.

Заключение

Проведенный анализ литературы подтвердил у многих пациентов с СРК этиотропную связь с плохой переносимостью пищевых продуктов, содержащих FODMAP, и необходимость проведения рандомизированных исследований с целью дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения пищевой толерантности под влиянием цитопротективной терапии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ДАО – диаминоксидаза
НГ – непереносимость гистамина
ПН – пищевая непереносимость
ПД – пищевые добавки
СИМ – сахараза-изомальтаза
СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – тонкая кишка
ФЗК – функциональные заболевания кишечника
ЧГНЦ – чувствительность к глютену, не связанная с целиакией
ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения
FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) – ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lomer MC. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:262-75. DOI:10.1111/apt.13041
- Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. М.: Медицина, 1983 [Nogaller AM. Pishchevaia allergiia. Moscow: Medicina, 1983 (in Russian)].
- Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии. М., 2005 [Luss LV. Pishchevaia allergiia i pishchevaia neperenosimost', terminologiya, klassifikatsiia, problemy diagnostiki i terapii. Moscow, 2005 (in Russian)].
- Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:3-25. DOI:10.1111/apt.12984
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int.* 2017;26:72-9. DOI:10.1007/s40629-017-0011-5
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients.* 2019;11:1684. DOI:10.3390/nu11071684
- Varjú 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:e0182942. DOI:10.1371/journal.pone.0182942
- Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., и др. Дисахаридная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Ahmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Disaccharidase deficiency and functional bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):45-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789445-52
- Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia. Moscow: Medkongress, 2019 (in Russian)].
- Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3:5. DOI:10.1186/s40348-015-0028-0
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Evoliutsiia pishchevareniiia i printsipy evoliutsii funktsii. Leningrad: Science, 1985 (in Russian)].
- Weijers HA, van de Kamer JH, Mossel DA, Dicke WK. Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes. *Lancet.* 1960;2:296-7.
- Gudmand-Hoyer E, Krasilnikoff PA. The effect of sucrose malabsorption on the growth pattern in children. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12:103-7.
- Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients.* 2016;8:157. DOI:10.3390/nu8030157
- Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2016;67:263-70. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312456
- Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2018;16:20-7 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Dbar SR, et al. Enteropathy with disorder of membrane digestion. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology.* 2018;16:20-7 (in Russian)].
- Kim SB, Calmet FH, Garrido J, et al. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020;65:534-40. DOI:10.1007/s10620-019-05780-7
- Cohen SA. Disaccharidase activity in children undergoing esophago-gastroduodenoscopy. Presented: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Washington, A536, 2015;25.
- Chiruvella V, Cheema A, Arshad H, et al. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female. *Cureus.* 2021;13(4):e14349. DOI:10.7759/cureus.14349
- Tsukahara T, Kishino E, Inoue R, et al. Correlation between villous height and the disaccharidase activity in the small intestine of piglets from nursing to growing. *Anim Sci J.* 2013;84:54-9.
- Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:488-95. DOI:10.1111/j.1740-0929.2012.01039
- Парфенов А.И. Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587224-29
- Jung K, Ahn K, Chae C. Decreased activity of brush border membrane-bound digestive enzymes in small intestines from pigs experimentally infected with porcine epidemic diarrhea virus. *Res Vet Sci.* 2006;81:310-5. DOI:10.1016/j.rvsc.2006.03.00
- Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Tsai CM, et al. Yield of prospective disaccharidase testing in children with recurrent abdominal pain. *Gastroenterology.* 2013;144(5 Suppl 1):S401-2.
- Altenbach SB, Vensel WH, Dupont FM. The spectrum of low molecular weight alpha-amylase/protease inhibitor genes expressed in the US bread wheat cultivar Butte 86. *BMC Res Notes.* 2011;4:242. DOI:10.1186/1756-0500-4-242
- Парфенов А.И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):4-7 [Parfenov AI. New horizons of gluten sensitivity studies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(2):4-7 (in Russian)].

27. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1604-12.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2015.01.029
28. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, et al. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:654143. DOI:10.1155/2012/654143
29. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209:2395-408. DOI:10.1084/jem.20102660
30. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7:4966-77. DOI:10.3390/nu7064966
31. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 2011;9:1-93.
32. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019;17:427-33. DOI:10.5217/ir.2018.00152
33. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, et al. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;145:379-85. DOI:10.1016/j.jpba.2017.06.029
34. Gludovacz E, Maresch D, De Carvalho LL, et al. Oligomannosidic glycans Asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase. *J Biol Chem*. 2018;293:1070-87. DOI:10.1074/jbc.M117.814244
35. Boehm T, Reiter B, Ristl R, et al. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy Eur J Clin Immunol*. 2019;74:583-93. DOI:10.1111/all.13663
36. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, et al. Histamine and other biogenic amines in food. From scombroid poisoning to histamine intolerance. In: *Biogenic Amines*; Proestos, C., Ed.; IntechOpen. London, 2019.
37. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol*. 2014;5:500. DOI:10.3389/fmicb.2014.00500
38. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations); WHO (World Health Organization). Histamine in Salmonids. Joint FAO/WHO Literature Review; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
39. Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol*. 2017;99:78-85. DOI:10.1016/j.fct.2016.11.011
40. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem*. 2018;74:93-9. DOI:10.1007/s13105-017-0571-3
41. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, et al. Concomitant prevalence of low serum diamine oxidase activity and carbohydrate malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;1-4. DOI:10.1155/2016/4893501
42. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-8. DOI:10.1080/10408398.2020.1791049
43. Griauzdaite K, Maselis K, Žvirbliene A, et al. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. *Med Hypotheses*. 2020;142:109738. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109738
44. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:23-5. DOI:10.1002/ibd.21588
45. Tavladoraki P, Cona A, Angelini R. Copper-containing amine oxidases and FAD-dependent polyamine oxidases are key players in plant tissue differentiation and organ development. *Front Plant Sci*. 2016;7:824. DOI:10.3389/fpls.2016.00824
46. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, et al. Biogenic amines in plant-origin foods: are they frequently underestimated in low-histamine diets? *Foods*. 2018;7:205. DOI:10.3390/foods7120205
47. Martin ISM, Brachero S, Vilar EG. Histamine intolerance and dietary management: a complete review. *Allergol Immunopathol*. 2016;44:475-83. DOI:10.1016/j.aller.2016.04.015
48. Parker AM, Watson RR. Lactose intolerance in nutrients in dairy and their implications for health and disease. Amsterdam: Elsevier, 2017; p. 205-11.
49. Kettner L, Seidl I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci*. 2020;85:843-52. DOI:10.1111/1750-3841.15069
50. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Rabell-González J, et al. Lyophilised legume sprouts as a functional ingredient for diamine oxidase enzyme supplementation in histamine intolerance. *LWT Food Sci Technol*. 2020;125:109201. DOI:10.1016/j.lwt.2020.109201
51. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:105-11. DOI:10.1177/0394632015617170
52. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, et al. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28:1779-84. DOI:10.1007/s10068-019-00627-3
53. Young E, Patel S, Stoneham M, et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Phys Lond*. 1987;21:241-24769.
54. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:261-8. DOI:10.1177/1756283X11436241
55. Bhattacharyya S, Dudeja PK, Tobacman JK. Tumor necrosis factor α -induced inflammation is increased but apoptosis is inhibited by common food additive carrageenan. *J Biol Chem*. 2010;285:39511-22. DOI:10.1074/jbc.M110.159681
56. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Front Pediatr*. 2017;5:96. DOI:10.3389/fped.2017.00096
57. Nickerson KP, Homer CR, Kessler SP, et al. The dietary polysaccharide maltodextrin promotes *Salmonella* survival and mucosal colonization in mice. *PLoS ONE*. 2014;9:e101789. DOI:10.1371/journal.pone.0101789
58. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS ONE*. 2012;7. DOI:10.1371/journal.pone.0052132
59. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:440-50.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2019.04.021
60. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*. 2017;30:149-90. DOI:10.1017/S095442241700004X
61. Martinez RCR, Bedani R, Saad SMI. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr*. 2015;114:1993-2015. DOI:10.1017/S0007114515003864
62. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519:92-9. DOI:10.1038/nature14232
63. Tan J, Janac B, Kaakoush NO, et al. Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Front Nutr*. 2019;6. DOI:10.3389/fnut.2019.00057
64. Swain A, Soutter V, Loblay R. Elimination Diet. Handbook; allergy unit Royal Prince Alfred Hospital; Allergy Unit, Royal Prince Alfred Hospital. Sydney, 2009.
65. Holton KF, Taren DL, Thomson CA, et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:10-7.
66. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66:1414-27. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313099

67. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: evidence based literature review. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6296-317. DOI:10.3748/wjg.v22.i27.6296
68. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest.* 1962;41:3-8.
69. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxygen reception. *J Ann Clin Biochem.* 1969;6:24-7.
70. Puntis J, Zamvar V. Congenital sucrose-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child.* 2015;100:869-71. DOI:10.1136/archdischild-2015-308388
71. Rana SV, Bhasin DK, Katal R, Singh K. Comparison of duodenal and jejunal disaccharidase levels in patients with non ulcer dyspepsia. *Trop Gastroenterol.* 2001;22:135-6.
72. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS, et al. Poor reproducibility of breath hydrogen testing: implications for its application in functional bowel disorders. *U Eur Gastroenterol J.* 2017;5:284-92. DOI:10.1177/2050640616657978
73. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Методические рекомендации. Рекомендованы экспертным советом по науке ДЗМ г. Москвы 18.05.21 [Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevaniia. Metodicheskie rekomendatsii. Rekomendovany ekspertnym sovetom po nauke DZM g. Moskvy 18.05.21 (in Russian)].
74. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:748-58. DOI:10.1038/ajg.2013.77
75. Bennet SM, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut.* 2017;67:872-81. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313128
76. Rossi M, Aggio R, Staudacher HM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):385-91.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.09.055
77. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 2016;66:1241-51. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311339
78. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75. DOI:10.1053/j.gastro.2013.09.046
79. Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low FODMAP diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018;45:24-31. DOI:10.1016/j.nut.2017.07.00
80. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2017;153:936-47. DOI:10.1053/j.gastro.2017.06.010
81. Staudacher HM, Kurien M, Whelan K. Nutritional implications of dietary interventions for managing gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:105-11. DOI:10.1097/MOG.0000000000000421
82. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J, Biesiekierski JR. Effect of intra-gastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13167. DOI:10.1111/nmo.13167
83. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides and Polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol.* 2013;109:110-9. DOI:10.1038/ajg.2013.386
84. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152:124-33. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.062
85. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
86. Whelan K, Martin L, Staudacher H, Lomer M. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31:239-55. DOI:10.1111/jhn.12530
87. Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruer-Kleis D. Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrose-isomaltase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316:1306-9. DOI:10.1056/NEJM198705213162104
88. Парфенов А.И., Ахмадулина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):129-37 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):129-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200602
89. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43:5S-13S.
90. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998;43:90S-8S.
91. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202-9. DOI:10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
92. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):101-9 [Maev IV, Kazyulin AN. New possibilities for the prevention of stomach cancer. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):101-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2017894101-109
93. Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, Zea-Iriarte WL. Antiinflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1838-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02154.x
94. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea.* 2004;23:613-9. DOI:10.1097/01.icc.0000126436.25751.f

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2021



OMNIDOCOR.RU

Оценка 10-летней динамики случаев госпитализации пациентов с язвенной болезнью, хроническим гастритом и хроническим дуоденитом

М.А. Бутов¹, Т.В. Жесткова^{✉1}, Е.М. Есакова², Л.В. Ефанова²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия;

²ГБУ РО «Городская клиническая больница №4», Рязань, Россия

Аннотация

Цель. Оценить 10-летнюю динамику количества случаев госпитализации пациентов с язвенной болезнью (ЯБ), хроническим гастритом и хроническим дуоденитом относительно общего числа лиц, пролеченных в гастроэнтерологических отделениях больницы в 2010–2019 гг. **Материалы и методы.** Ретроспективно изучались данные годовых отчетов работы отделений больницы.

Результаты. Относительное число лиц, госпитализированных по поводу хронического дуоденита, снизилось в 2,8 раза ($p < 0,001$), но доля пациентов с хроническим гастритом не имела тенденции к уменьшению. Вероятнее всего, это связано с ошибками диагностики. Количество случаев госпитализации лиц с неосложненной ЯБ уменьшилось в 3,1 раза ($p < 0,001$), доля мужчин с ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) уменьшилась в 6,3 раза ($p < 0,001$), с ЯБ желудка – уменьшилась в 1,9 раза ($p < 0,01$). Доля госпитализированных женщин с ЯБ ДПК уменьшилась в 2,3 раза ($p < 0,01$). Число госпитализированных мужчин с ЯБ ДПК больше, чем женщин, в 3,8 раза ($p < 0,001$), что может объясняться уменьшением социальных стрессовых влияний и активной антихеликобактериальной терапией.

Заключение. За период наблюдения количество случаев госпитализации пациентов с неосложненной ЯБ уменьшилось прежде всего за счет снижения доли лиц с ЯБ ДПК и дуоденитом, в то время как число пациентов с хроническим гастритом, не проходящих современного обследования, не имело достоверной динамики.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический гастрит, случаи госпитализации

Для цитирования: Бутов М.А., Жесткова Т.В., Есакова Е.М., Ефанова Л.В. Оценка 10-летней динамики случаев госпитализации пациентов с язвенной болезнью, хроническим гастритом и хроническим дуоденитом. Терапевтический архив. 2022;94(2):160–165. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201365

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of ten-year dynamics of cases of hospitalizations of patients with peptic ulcer disease, chronic gastritis and chronic duodenitis

Mikhail A. Butov¹, Tatyana V. Zhestkova^{✉1}, Evgeniia M. Esakova², Larisa V. Efanova²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²City Clinical Hospital №4, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To assess of the ten-year dynamics of cases of hospitalizations of patients with peptic ulcer disease (PUD), chronic gastritis and chronic duodenitis relative to the total number of people treated in the gastroenterological departments of the hospital in 2010–2019.

Materials and methods. Data of the annual reports of the work of the hospital departments were studied retrospectively.

Results. The relative number of persons hospitalized for chronic duodenitis decreased 2.8 times ($p < 0.001$), but the proportion of patients with chronic gastritis did not tend to decrease. This is most likely due to diagnostic errors. The cases of hospitalization of persons with uncomplicated PUD decreased by 3.1 times ($p < 0.001$), the proportion of men with duodenal ulcer decreased by 6.3 times ($p < 0.001$), with gastric ulcer decreased 1.9 times ($p < 0.01$). The proportion of women hospitalized with duodenal ulcer decreased 2.3 times ($p < 0.01$). The number of hospitalized men with duodenal ulcer is 3.8 times more than females ($p < 0.001$). It can be explained by a decrease in social stressful influences and active anti-*Helicobacter pylori* therapy.

Conclusion. Over the period of follow-up, the cases of hospitalization of patients with uncomplicated PUD decreased, primarily due to a decrease in the proportion of persons with ulcer of the duodenum and duodenitis, while the number of patients with chronic gastritis not undergoing modern examination did not have significant dynamics.

Keywords: peptic ulcer, chronic gastritis, hospitalizations

For citation: Butov MA, Zhestkova TV, Esakova EM, Efanova LV. Assessment of ten-year dynamics of cases of hospitalizations of patients with peptic ulcer disease, chronic gastritis and chronic duodenitis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(2):160–165. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201365

Введение

Болезни органов пищеварения, широко распространенные среди населения всего мира, часто характеризуются

хроническим рецидивирующим течением, сопряжены с развитием осложнений и утратой трудоспособности [1–4]. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жесткова Татьяна Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ. Тел.: +7(920)969-88-81; e-mail: t-zhestkova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6505-1031

Бутов Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0003-3402-1128

Есакова Евгения Михайловна – зам. глав. врача по мед. части ГБУ РО ГКБ №4

Ефанова Лариса Викторовна – врач-статистик ГБУ РО ГКБ №4

✉ **Tatyana V. Zhestkova.** E-mail: t-zhestkova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6505-1031

Mikhail A. Butov. ORCID: 0000-0003-3402-1128

Evgeniia M. Esakova

Larisa V. Efanova

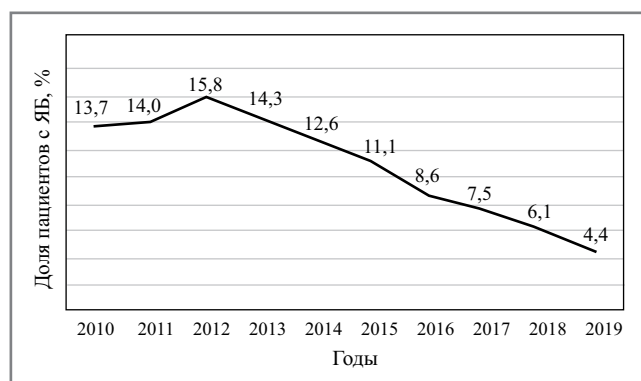


Рис. 1. Динамика числа госпитализированных пациентов с ЯБ относительно общего числа пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения за период 2010–2019 гг.

Fig. 1. Dynamics of the number of hospitalized patients with peptic ulcer disease (PUD) in relation to the total number of treated persons with diseases of the digestive system for the period 2010–2019.

связанная с социально-экономическими условиями, достижениями науки, демографией и другими факторами, может значительно меняться [1, 5]. В отношении снижения частоты заболеваемости язвенной болезнью (ЯБ) нами уже высказывалось мнение [6], что это явление связано с улучшением ситуации в социуме в конце XX – начале XXI в., уменьшением влияния дезадаптирующих факторов. Многофакторность патогенеза ЯБ отмечалась в отечественной литературе неоднократно [7]. Мнение о том, что стресс является чрезвычайно значимым фактором в развитии ЯБ, признается и зарубежными специалистами [8]. Инфекция *Helicobacter pylori* является самостоятельным значимым фактором патогенеза ЯБ [6, 7] и в обязательном порядке должна учитываться клиницистами, курирующими больных. Поэтому введение в схемы лечения эрадикационной терапии хеликобактериоза, применение современных лекарственных препаратов меняют распространенность кислотозависимых заболеваний: ЯБ, хронического гастрита и дуоденита [5, 9]. Таким образом, изучение статистических показателей работы стационара является важным условием для рационального планирования расходов средств здравоохранения, оказания наиболее эффективной лечебной и профилактической помощи населению.

Цель исследования – оценка 10-летней динамики количества случаев госпитализации пациентов с ЯБ, хроническим гастритом и хроническим дуоденитом относительно общего числа лиц, пролеченных в гастроэнтерологических отделениях городской клинической больницы, за период 2010–2019 гг.

Материалы и методы

Исследование проходило на базе городской клинической больницы, являющейся многопрофильной медицинской организацией, в составе которой имеется стационар. Гастроэнтерологический профиль больницы представлен отделениями круглосуточного и дневного пребывания пациентов, которые располагают 80 койками. В гастроэнтерологические отделения госпитализируются больные в плановом порядке с заболеваниями органов пищеварения, кроме онкологических, из всех поликлиник города. Ретроспективно изучались данные годовых отчетов работы отделений больницы. Данные представлены абсолютными и относительными величинами. Анализ количественного признака проводили

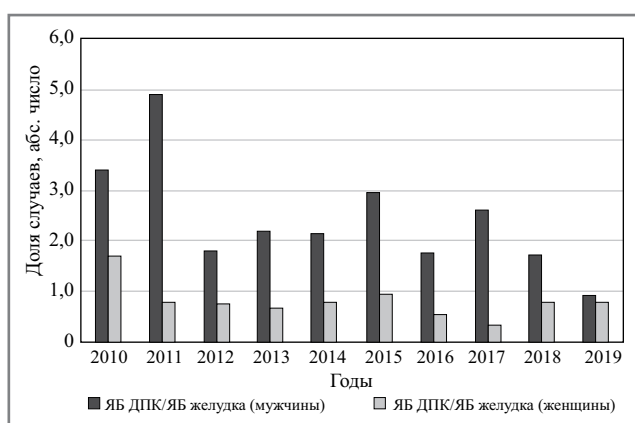


Рис. 2. Распределение соотношения случаев госпитализации пациентов с ЯБ ДПК к случаям госпитализации лиц с ЯБ желудка у мужчин и женщин за период 2010–2019 гг.

Fig. 2. Distribution of the ratio of hospitalizations of patients with duodenal ulcer to hospitalizations of persons with gastric ulcer in men and women over the period 2010–2019.

при помощи среднего арифметического значения выборки (M) и стандартной ошибки среднего (m). Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). Для анализа различий частот переменных использовался критерий Пирсона χ^2 . Для определения статистической значимости различий средних величин применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень заболеваемости по болезням органов пищеварения в Рязанской области остается довольно устойчивым и за период 2010–2019 гг. менялся в пределах от 196,5 до 244,9 случая на 10 тыс. человек населения [10]. Таким образом, коечный фонд гастроэнтерологического профиля востребован, и за анализируемый период в стационаре в течение года получали лечение 2547 ± 40 пациентов.

Установлено, что число случаев госпитализации лиц с неосложненной ЯБ по отношению ко всем случаям госпитализации достоверно уменьшилось в 3,1 раза с 13,7% в 2010 г. до 4,4% в 2019 г. ($p < 0,001$). Тенденция снижения числа больных ЯБ наблюдалась в течение 7 лет начиная с 2013 г. (рис. 1).

Известно, что ЯБ с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК) встречается чаще, чем в желудке, и с большей распространенностью у мужчин [5]. Нами установлено, что соотношение случаев госпитализации пациентов с ЯБ ДПК/ЯБ желудка у мужчин имело тенденцию уменьшаться с 3,4 до 0,9; а у женщин это соотношение начиная с 2011 г. более стабильное с преобладанием ЯБ желудка – 0,9–0,3 (рис. 2).

За 10-летний период доля госпитализированных мужчин с ЯБ ДПК к общей госпитализации уменьшилась с 7,6 до 1,2% ($p < 0,001$), процент изменения за год в среднем отрицательный и составил $16,6 \pm 6,4\%$. Доля госпитализированных мужчин с ЯБ желудка к общей госпитализации уменьшилась с 2,3% в 2010 г. до 1,2% в 2019 г. ($p < 0,01$), но процент изменения составил $2,1 \pm 18,6\%$, так как в 2012 г. наблюдался рост случаев этого заболевания до 4,0%, и только затем число пациентов с язвой желудка постепенно уменьшалось.

Таблица 1. Возраст лиц, госпитализированных в 2010–2019 гг. по поводу ЯБ**Table 1. Age of persons hospitalized in 2010–2019 about PUD**

Год	Возраст, лет ($M \pm m$)			
	ЯБ желудка		ЯБ ДПК	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
2010	50,3±1,6	58,1±2,6	30,1±1,1	46,3±2,2
2011	48,9±2,6	54,3±2,1	29,5±1,0	47,0±2,4
2012	50,7±1,5	55,4±1,9	30,8±1,1	51,1±2,2
2013	51,4±1,7	56,2±1,9	32,5±1,3	53,1±2,2
2014	53,0±1,7	57,1±2,2	32,5±1,3	47,7±2,5
2015	52,9±2,1	57,0±2,3	33,3±1,4	53,8±2,6
2016	51,4±1,9	56,5±2,1	33,1±1,6	44,3±3,0
2017	53,8±2,7	59,6±2,4	32,2±1,7	46,7±3,7
2018	54,8±2,4	55,0±2,6	33,4±2,1	50,4±3,3
2019	56,1±2,9	64,6±2,9	38,5±3,5	52,1±3,2

Доля госпитализированных женщин с ЯБ ДПК к общей госпитализации уменьшилась с 2,1 до 0,9% ($p < 0,01$), а процент изменения за год в среднем составил 2,9±13,2%. Уменьшение числа пациенток с язвой ДПК происходило волнообразно с относительными подъемами в 2012 г. до 1,9% и в 2018 г. до 1,0%.

Относительное увеличение случаев госпитализаций женщин с ЯБ желудка в 2011 г. до 1,9% продолжалось до 2013 г., достигая 2,6%, а затем постепенно снизилось, процент изменения за период наблюдения составил 1,5±8,8%. Таким образом, в 2010 и 2019 г. уровень госпитализированных женщин с ЯБ желудка составил соответственно 1,2 и 1,1% ($p = 0,7$).

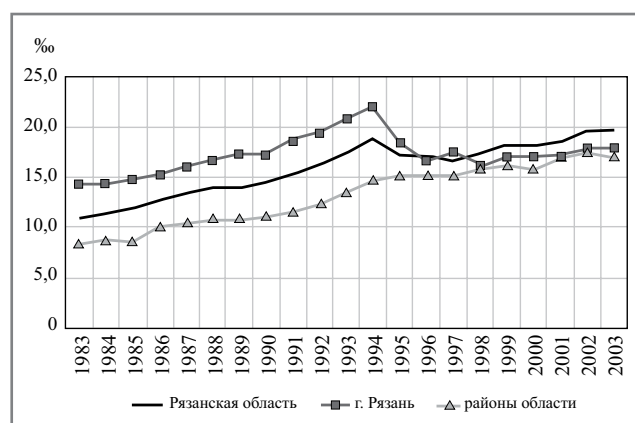
Из расчетов соотношения случаев ЯБ ДПК/ЯБ желудка исключены лица с сочетанной локализацией язвы, доля которых за 10-летний период наблюдения составила 0,7% от всех случаев госпитализаций по поводу ЯБ.

Таким образом, за период 2010–2019 гг. наблюдалась достоверная динамика уменьшения госпитализаций по поводу ЯБ прежде всего с локализацией язвенного дефекта в ДПК, что привело к гендерному выравниванию случаев лечения данной патологии в условиях стационара. Так, в 2010 г. соотношение абсолютного числа мужчин/женщин с ЯБ составило 2,7, затем постепенно уменьшалось и уже в 2019 г. составило 1,2 ($p < 0,001$). Тем не менее за анализируемый период мужчин, получивших лечение по поводу ЯБ ДПК, в 3,8±0,5 раза больше ($p < 0,001$), чем женщин. Доля пролеченных мужчин с ЯБ желудка незначительно выше, чем женщин, в среднем в 1,2±0,1 раза ($p = 0,26$).

Средний возраст пациентов, нуждающихся в стационарном лечении ЯБ, трудоспособный (табл. 1).

Женщины, страдающие ЯБ желудка, в среднем на 5,1±1,1 года старше мужчин ($p < 0,001$). Мужчины с ЯБ ДПК значительно моложе женщин с данной патологией, в среднем на 16,7±1,3 года ($p < 0,001$). Больные ЯБ желудка старше пациентов того же пола с ЯБ ДПК: женщины – на 8,1±1,4 года ($p < 0,001$), мужчины – на 19,7±1,0 года ($p < 0,001$).

Таким образом, характерные гендерно-возрастные особенности ЯБ сохраняются, несмотря на общее снижение случаев госпитализаций по данной патологии.

**Рис. 3. Общая заболеваемость ЯБ на территории Рязанской области.****Fig. 3. The general incidence of PUD in the Ryazan region.**

Полученные нами данные совпадают с мировой тенденцией динамики уменьшения заболеваемости ЯБ более чем в 1,5 раза [5, 6, 11, 12]. Это может быть объяснено изменением влияния ряда наиболее значимых звеньев патогенеза заболевания [6, 7]. Прежде всего это относится к социальному стрессу как фактору, приводящему к дезадаптации и провоцирующему развитие ЯБ [6, 8]. Именно увеличением влияния социального стресса может объясняться значительное увеличение заболеваемости ЯБ на рубеже веков, совпадающее с годами наиболее тяжелых социальных кризисов (рис. 3).

В последующие годы, с конца XX – начала XXI в., мы имеем постепенное снижение влияния неблагоприятных социальных факторов, оказывающих пагубное воздействие на человека. Можно полагать, что аналогичные тенденции характерны не только для нашей страны.

С другой стороны, согласно современным представлениям основную роль в развитии ЯБ занимает инфекция *H. pylori*, этиологическая связь которой установлена в 80% случаев дуоденальных и 60% случаев язв желудка [5, 13]. Именно поэтому современные клинические рекомендации по лечению больных ЯБ требуют обязательного проведения эрадикации хеликобактериоза [5, 13]. Соблюдение требований данных клинических рекомендаций стало привычным для врачей и, как правило, ими соблюдается. Такое закрепление в клинической практике лечащих врачей стандартных схем лечения ЯБ с обязательной эрадикационной терапией хеликобактериоза, вероятнее всего, стало еще одной причиной стабильного снижения частоты встречаемости данной патологии [5, 6, 11, 12].

Рецидивирующее течение ЯБ, снижающее качество жизни пациентов, угрожающее фатальными осложнениями и инвалидностью, обусловило первоочередное внимание практикующих специалистов к выявлению хеликобактериоза при ЯБ. В то же время длительно бессимптомное течение хронического гастрита создает условия для несвоевременной диагностики и распространения инфекции *H. pylori* среди населения.

Диагноз хронического гастрита остается широко распространенным в клинической практике и часто трактуется врачами как основная причина диспепсических расстройств. При этом, несмотря на существующие клинические рекомендации, по ряду причин, в том числе и из-за ограниченных возможностей материально технической базы лечебно-профилактических учреждений, полноценная подтверждающая

диагностика и лечение амбулаторно проводятся далеко не всегда. В результате неэффективной симптоматической терапии пациенты направляются для обследования и лечения в стационар.

Проведенный анализ показал, что доля госпитализированных пациентов с основным диагнозом «хронический гастрит» за 10-летний период наблюдения колебалась в пределах 5,7–2,4%, дуоденитов – 4,6–1,5% (рис. 4).

Основным контингентом пролеченных по поводу хронических гастрита и дуоденита стали мужчины, доля которых за 10-летний период наблюдения по отношению к женщинам с тем же диагнозом составила 71,5 и 83,9% соответственно.

Эта диспропорция объясняется случаями хронических гастрита и дуоденита у активно обследуемых лиц призывного возраста. Поэтому средний возраст мужчин составил $27,6 \pm 1,1$ года против больных хроническим гастритом женщин в возрасте $50,3 \pm 1,4$ года ($p < 0,001$). Средний возраст мужчин с хроническим дуоденитом – $26,2 \pm 0,8$ года против женщин – $48,1 \pm 2,1$ года ($p < 0,001$).

Установлено, что относительное число лиц, госпитализированных по поводу хронического дуоденита, от общего числа пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения с 2010 к 2019 г. постепенно снизилось с 4,2 до 1,5% ($p < 0,001$). Наибольшая частота госпитализаций пациентов с хроническим дуоденитом пришлась на 2012 г. и составила 4,6%. Процент изменения числа пролеченных лиц за год менялся и в среднем за анализируемый период отрицательный $8,8 \pm 7,1\%$.

Доля госпитализированных пациентов с хроническим гастритом за 10 лет наблюдения волнообразно менялась и не имела столь наглядной тенденции к снижению (процент изменения за 10 лет составил $1,1 \pm 13,7\%$). Так, хотя в начальной и конечной точках наблюдения имелись достоверные различия 5,7–3,6% ($p < 0,001$), тем не менее в 2018 г. доля лиц с хроническим гастритом составила 5,7%. Отсутствие существенной динамики, по нашему мнению, связано с тем, что до настоящего времени диагноз «хронический гастрит» устанавливается врачами только на основании жалоб больного и эндоскопической картины без исследования на хеликобактериоз и гистологического исследования слизистой оболочки желудка. Диагноз «функциональная диспепсия», в том числе *H. pylori*-ассоциированная, врачами совершенно не рассматривался. Между тем это противоречит современным клиническим протоколам [13] и должно расцениваться как нарушение принятия врачами диагностических решений, как ошибка диагностики.

В настоящее время основным этиологическим фактором хронического гастрита считается инфекция *H. pylori*, таким образом, большое число лиц, страдающих хроническим гастритом, прежде всего связано с неблагоприятной обстановкой по хеликобактериозу в Рязанской области, где уровень инфицированности жителей достигает 65,6% [14]. В этой ситуации, когда доля случаев госпитализаций по поводу гастрита сопоставима с числом пролеченных пациентов с ЯБ, становится особенно актуальным раннее выявление и лечение хеликобактериоза у населения на амбулаторном этапе.

Таким образом, проанализировав госпитализации больных с наиболее частыми заболеваниями желудка – хроническим гастритом, дуоденитом и ЯБ – за 10-летний период, мы видим совершенно разнонаправленную их частоту.

В отношении больных ЯБ складывается вполне благоприятная обстановка. Частота госпитализаций больных ЯБ постепенно снижается, что может объясняться, как мы ука-

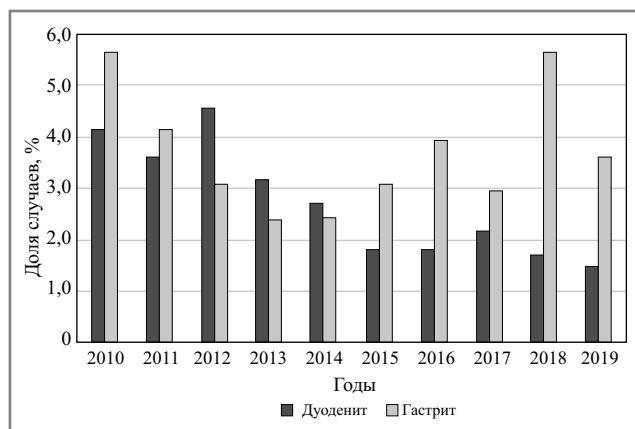


Рис. 4. Распределение случаев госпитализации пациентов с хроническим дуоденитом и хроническим гастритом относительно общего числа пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения за период 2010–2019 гг.

Fig. 4. Distribution of hospitalizations of patients with chronic duodenitis and chronic gastritis relative to the total number of patients treated with diseases of the digestive system for the period 2010–2019.

зали выше, улучшением социальной обстановки, уменьшением частоты стрессовых факторов, приводящих к психологической дезадаптации, эффективной борьбой врачей с хеликобактериозом. Это приводит к постепенному снижению частоты встречаемости данного заболевания, причем не только в нашей стране. Поскольку среди госпитализируемых больных ЯБ преобладают молодые мужчины, можно полагать, что они в большей степени подвержены социальному стрессу и менее привержены лечению по сравнению с женщинами. На эту особенность пациентов лечащим врачам следует обратить дополнительное внимание.

Аналогичная положительная динамика частоты госпитализаций больных дуоденитом может объясняться тем, что при выявлении дуоденита врачи часто проводят обследование на хеликобактериоз и, как правило, назначают на амбулаторном этапе эрадикационную терапию хеликобактериоза.

Совершенно иная ситуация складывается в отношении «хронического гастрита». Несмотря на требования существующих клинических рекомендаций проводить тщательное обследование больных с предполагаемым гастритом – обследование на хеликобактериоз и обязательное детальное гистологическое исследование слизистой оболочки желудка, – в медицинской документации наших больных мы практически не выявили соблюдения этих требований. Не проводилась детализация причин и форм гастрита – инфекционный, токсический или иной. В результате этого диагноз «хронический гастрит» присваивается всем больным, отмечающим любые диспепсические расстройства, но не имеющим признаков ЯБ. Диагноз «функциональная диспепсия» или какие-либо намеки на него нами также не выявлены в медицинских документах больных, направляемых на стационарное лечение с «гастритом». Следовательно, во всех случаях диагноз «гастрит» должен подвергаться критическому вдумчивому осмыслению, а врачи лечебно-профилактических учреждений обязаны следовать в русле современных клинических рекомендаций по данной нозологической форме. Только в этом случае мы можем получить у больных «гастритом» такую же благоприятную статистическую динамику, которая имеется в отношении больных ЯБ.

Заключение

За период 2010–2019 гг. случаи госпитализации пациентов с неосложненной ЯБ достоверно уменьшились в 3,1 раза и составили 4,4% по отношению ко всем случаям стационарно пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения ($p < 0,001$). За период 2010–2019 гг. уменьшение случаев госпитализации пациентов с неосложненной ЯБ ДПК по отношению ко всем случаям стационарно пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения наблюдалось как у мужчин, так и у женщин, и в конечной точке наблюдения составило соответственно 1,2 ($p < 0,001$) и 0,9% ($p < 0,01$).

Выявлены гендерно-возрастные особенности частоты госпитализации пациентов с ЯБ: мужчины с язвой луковицы ДПК госпитализировались в $3,8 \pm 0,5$ раза чаще, чем женщины ($p < 0,001$), и оказались моложе как пациенток с той же патологией на $16,7 \pm 1,3$ года ($p < 0,001$), так и мужчин, прошедших стационарное лечение по поводу ЯБ желудка, на $19,7 \pm 1,0$ года ($p < 0,001$). За период 2010–2019 гг. количество случаев госпитализации пациентов с хроническим гастритом по отношению ко всем случаям стационарно пролеченных лиц с болезнями органов пищеварения не имело достоверной динамики, уровень госпитализации пациентов с хроническим дуоденитом снизился в 2,8 раза – с 4,2 до 1,5% ($p < 0,001$).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДПК – двенадцатиперстная кишка

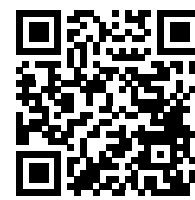
ЯБ – язвенная болезнь

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):36-46 [Baranovsky AY, Belyaev AM, Kondrashina EA. Morbidity and mortality rates from digestive diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and measures to reduce them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36-46 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
2. Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Ковалевская О.В., и др. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):30-7 [Korochanskaya NV, Durlshter VM, Kovalevskaya OV, et al. Indicators of morbidity and mortality from diseases of the digestive system in the Krasnodar Krai and the quality of medical care for gastroenterological patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):30-7 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37
3. Ножкина Н.В., Зарипова Т.В., Бессонова Е.Н. Современные медико-социальные аспекты смертности населения от болезней органов пищеварения. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;12(309):47-52 [Nozhkina NV, Zaripova TV, Bessonova EN. Modern medical and social aspects of population mortality from digestive diseases. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2018;12(309):47-52 (in Russian)]. DOI:10.35627/2219-5238/2018-309-12-47-52
4. Леонченко С.В., Петюшкин В.Н., Мотин А.П., и др. Клинический случай хирургического лечения пептической язвы гастроэнтероанастомоза. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):101-6 [Leonchenko SV, Petyushkin VN, Motin AP, et al. A clinical case of surgical treatment of peptic ulcer of gastroenteroanastomosis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):101-6 (in Russian)]. DOI:10.23888/HMJ202191101-106
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
6. Бутов М.А., Кузнецов П.С., Маслова О.А. Язвенная болезнь это психо-вегето-соматическое или инфекционное заболевание? *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012;8:82-91 [Butov MA, Kuznetsov PS, Maslova OA. Peptic ulcer disease is psycho-vegetative-somatic or infectious disease? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:82-91 (in Russian)].
7. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2018;149(1):80-9 [Zimmerman YaS. Peptic ulcer: a critical analysis of modern state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;149(1):80-9 (in Russian)].
8. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):498-506. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.052
9. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. Эпидемиология хронического гастрита и некоторые лечебные подходы. *Мед. алфавит. Практ. гастроэнтерология*. 2016;4(34):5-11 [Topchiy TB, Minushkin ON. Epidemiology of chronic gastritis and some treatment approaches.

- Medical Alphabet. Practical Gastroenterology*. 2016;4(34):5-11 (in Russian)].
10. Заболеваемость населения Рязанской области по основным классам болезней. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Рязанской области. Режим доступа: http://ryazan.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/ryazan/ru/statistics/sphere/. Ссылка активна на 01.07.2021 [Zabolevaemost' naseleniia Riazanskoi oblasti po osnovnym klassam boleznei. Territorial'nyi organ Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki po Riazanskoi oblasti. Available at: http://ryazan.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/ryazan/ru/statistics/sphere/ Accessed: 01.07.2021 (in Russian)].
 11. Leow AHR, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population – A 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):831-7. DOI:10.1111/apt.13550
 12. Chen TH, Cheng HT, Yeh CT. Epidemiology changes in peptic ulcer diseases 18 years apart explored from the genetic aspects of *Helicobacter pylori*. *Transl Res*. 2021;232:115-20. DOI:10.1016/j.trsl.2020.12.006
 13. Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения. Сост.: Д.С. Бордин, К.А. Никольская, И.Г. Бакулин, и др. М.: НИИОЗММ ДЗМ, 2021 [Sistema podderzhki prinitii vrachebnyh reshenii. Gastroenterologia: Klinicheskie protokoly lechenia. Sost.: Bordin, KA Nikolskaya, IG Bakulin, et al. Moscow: NIIOZMM DZM, 2021 (in Russian)].
 14. Жесткова Т.В., Бутов М.А., Лымарь Ю.Ю., Папков С.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди жителей Рязанского региона. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2019;27(1):35-40 [Zhestkova TV, Butov MA, Lyman YuYu, Papkov SV. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among population of Ryazan region. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):35-40 (in Russian)]. DOI:10.23888/PAVLOVJ201927135-40

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Характеристика нарушений моторно-эвакуаторной деятельности желудка и кишечника при хронической дуоденальной недостаточности

Я.М. Вахрушев¹, М.С. Бусыгина^{✉1}, В.В. Ватулин²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Городская клиническая больница №8 им. И.Б. Однопозова» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить психоэмоциональный статус, состояние вегетативной нервной системы (ВНС) и их значение в нарушении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при хронической дуоденальной недостаточности (ХДН).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 40 пациентов с ХДН. Контрольная группа представлена 30 здоровыми лицами. Для определения ХДН использовались результаты объективного, рентгенологического, эндоскопического исследований и внутриполостной манометрии по Вальдману. Исследование желудочно-кишечного тракта проводилось с помощью прибора «Гастроскан-ГЭМ». ВНС исследовалась с помощью кардиоритмографии на аппарате «Варикард 2,51». Изучение личностной и ситуативной тревожности выполнялось с помощью тест-опросника Спилберга–Ханина. Тип темперамента определялся тест-опросником Айзенка.

Результаты и обсуждение. Анализ показателей моторной функции желудочно-кишечного тракта показал постпрандиальное снижение вклада частотного спектра двенадцатиперстной кишки ($Pi/Ps = 1,7 \pm 0,07$; $p=0,000$) и толстой кишки ($Pi/Ps = 39,62 \pm 2,45$; $p=0,000$) в суммарный спектр по сравнению с голодным исследованием, одновременно наблюдается aberrантное значительное повышение вклада желудка в суммарный спектр ($46,5 \pm 5,8\%$; $p=0,00$). У пациентов с ХДН выявлена симпатикотония ВНС АМо – $94,0 [92,5; 97,5]\%$ с асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности ($IN2/IN1=1,1 [1,05; 1,17]$) и недостаточными коэффициентами резерва адаптации ($0,32 [0,2; 0,4]$). Между психоэмоциональным состоянием у пациентов с ХДН и отношением электрической активности гастродуоденальной зоны постпрандиально определена прямая сильная связь ($r=0,7$, $p=0,021$) и обратная – с коэффициентом отношения интрадуоденального давления к интрагастральному ($r=-0,8$, $p=0,000$).

Заключение. Функциональные нарушения гастродуоденальной зоны у пациентов с ХДН носят системный характер, обусловленный стимулирующим влиянием парасимпатической нервной системы и тормозящим – симпатической нервной системы. Выявлена взаимосвязь между моторно-эвакуаторной деятельностью желудка и двенадцатиперстной кишки и психоэмоциональным состоянием у пациентов с ХДН.

Ключевые слова: хроническая дуоденальная недостаточность, вегетативная нервная система, психоэмоциональное состояние

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Ватулин В.В. Характеристика нарушений моторно-эвакуаторной деятельности желудка и кишечника при хронической дуоденальной недостаточности. Терапевтический архив. 2022;94(2):166–171. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201366

ORIGINAL ARTICLE

Characteristic of disorders of motor-evacuator activities of the stomach and intestinal in chronic duodenal insufficiency

Yakov M. Vakhrushev¹, Marina S. Busygina^{✉1}, Valerii V. Vatulin²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Odnopozov City Clinical Hospital №8, Izhevsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the psychoemotional status and the state of the autonomic nervous system and their importance in the violation of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in chronic duodenal insufficiency (CDI).

Materials and methods. A prospective study of 40 patients with CDI was carried out. The control group consisted of 30 healthy individuals. Anamnestic and physical data, results of X-ray and endoscopic studies, and intracavitary manometry were used to verify CDI. The study of the gastrointestinal tract was carried out using the "Gastroskan-GEM". Assessment of autonomic homeostasis was carried out using cardiac rhythmographic research and analysis of heart rate variability using the "Varicard 2.51" complex. To assess personal and situational anxiety – test questionnaire Spielberger–Khanin. Eysenck's test questionnaire was used to determine the type of temperament.

Results and discussion. We revealed a postprandial decrease in the contribution of the frequency spectrum of the duodenum ($Pi/Ps = 1.7 \pm 0.07$; $p=0.000$) and the colon ($Pi/Ps = 39.62 \pm 2.45$; $p=0.000$) in the total spectrum in comparison with the starving study, at the same time there is an aberrant significant increase in the contribution of the stomach to the total spectrum ($46.5 \pm 5.8\%$; $p=0.00$). In patients with CDI, the prevalence of the sympathetic division of the autonomic nervous system AMo was noted – $94.0 [92.5; 97.5]\%$ with an asymptotic type of autonomic reactivity ($IN2/IN1=1.1 [1.05; 1.17]$) and insufficient adaptation reserve coefficients ($0.32 [0.2; 0.4]$) in relation to the control group. The psychoemotional state in patients with chronic duodenal stasis is in direct correlation with changes in the postprandial ratio of the electrical activity of the stomach and duodenum ($r=0.7$, $p=0.021$), and in reverse – with the coefficient of the ratio of intraduodenal pressure to intragastric pressure ($r=-0.8$, $p=0.000$).

Conclusion. In patients with CDI, changes in the functional state of the stomach and duodenum are of a systemic nature, which is due to stimulating (parasympathetic) and inhibitory (sympathetic) effects. The relationship between the motor-evacuation activity of the stomach and duodenum and the psychoemotional state in patients with CDI was revealed.

Keywords: chronic duodenal insufficiency, autonomic nervous system, psychoemotional state

For citation: Vakhrushev YaM, Busygina MS, Vatulin VV. Characteristic of disorders of motor-evacuator activities of the stomach and intestinal in chronic duodenal insufficiency. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2022;94(2):166–171. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201366

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бусыгина Марина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. профилактики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. Тел.: +7(919)910-64-03; e-mail: marina.busygina.login@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1740-2391

[✉]Marina S. Busygina. E-mail: marina.busygina.login@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1740-2391

Моторно-эвакуаторная функция двенадцатиперстной кишки (ДПК) сравнительно редко была целью специальных исследований. Это вызвано несовершенством методических подходов в клинических условиях, которые позволяют изучить моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ДПК обладает двигательной функцией, во многом схожей с желудком и тонкой кишкой. Нарушение синхронизации в работе ДПК неизбежно влечет за собой ряд серьезных нарушений в функции других частей пищеварительной системы. При поражении ДПК, во-первых, снижается значение датчиков из ДПК, оказывающих влияние на двигательную активность ЖКТ. Во-вторых, нарушается секреция дуоденальных гормонов, контролирующих моторную деятельность пищеварительного аппарата [1, 2].

Модулирующее влияние на функционирование мигрирующей миоэлектрической сократительной активности гладкомышечных элементов оказывает высшая нервная деятельность человека. Умственная напряженная работа, депрессия, гипоксия, воздействие сенсорных раздражителей вызывают изменение фаз мигрирующего миоэлектрического комплекса [3, 4].

Моторика ЖКТ зависит от интегративной деятельности отделов вегетативной нервной системы (ВНС), однако значение их в нарушении деятельности активности ЖКТ, особенно в постпрандиальном периоде, остается практически не изученным.

Цель исследования – оценить психоэмоциональный статус, состояние ВНС и значение их в нарушении моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при хронической дуоденальной недостаточности (ХДН).

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 40 пациентов с ХДН. Их половозрастная характеристика: средний возраст $37,1 \pm 13,8$ года, женщин – 18 (48,2%), мужчин – 22 (51,8%). Контрольная группа представлена 30 здоровыми лицами со средним возрастом $40,5 \pm 13,47$ года, из них 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин. В обеих группах определяется сопоставимость по полу ($\chi^2=2,59$, $p=0,114$) и возрасту ($p=0,104$).

Критериями исключения из исследования послужили: беременность и лактация, аутоиммунная патология, сахарный диабет 1 и 2-го типов, заболевания щитовидной железы и другая эндокринная патология, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания, применение антибактериальных и слабительных препаратов в последние 4 нед.

Для определения ХДН использовались результаты объективного, рентгенологического, эндоскопического исследований и внутриполостной манометрии по Вальдману. Эндоскопические критерии ХДН [5]: присутствие желчи в желудке натощак, дуоденогастральный рефлюкс на всем протяжении исследования, дилатация ДПК, недостаточность пилорического сфинктера, желто-зеленое окрашивание «озерца» и слизистой оболочки желудка, стаз желу-

дочного содержимого, признаки воспаления антрального отдела желудка, пищевода, наличие желчи в ДПК. У всех пациентов диагностирован функциональный дуоденостаз, являющийся одним из признаков ХДН: в 76,0% случаев 1-й степени и 71,1% случаев – 2-й ($\chi^2=0,424$, $p=0,515$).

Изучение двигательной функции ЖКТ осуществлялось с использованием гастроэнтеромонитора ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» [6]. Результаты исследования представлялись в форме электрогастроэнтерограмм, отображающих нормокинетики, гиперкинетики или гипокинетики типы электрической активности. Программа вычисляла параметры электрической активности: P_i , P_i/P_s (%), P_i/P_i+1 , коэффициент ритмичности. P_i – электрический потенциал отдела пищеварительной трубки, P_i/P_s – отношение частотного спектра исследуемого органа к суммарному спектру в процентах, P_i/P_i+1 – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащим, K_{rim} – отношение длины огибающей спектра обследуемого органа к ширине спектрального участка данного отдела. Исследование проводилось натощак и после пищевой стимуляции. У здоровых людей прием пищи вызывал повышение электрической активности желудка в 1,5 раза в течение не менее 5–7 мин начиная с 10–14 по 16–22-ю минуту исследования. ДПК повышала активность позднее, с 14–16-й минуты [7].

Кардиоритмографическое исследование с помощью комплекса «Варикард 2,51» оценивало состояние ВНС [8]. Вычислялись индексы: мода (Мо) – чаще встречающееся значение длительности интервалов R–R, амплитуда моды (АМо) – число значений интервалов Мо, характеризующее состояние симпатического отдела ВНС, вариационный размах (ΔX) – отображает активность парасимпатического отдела ВНС, индекс напряжения (ИН) – показатель вовлеченности регулирующих систем, позволяет установить исходный вегетативный тонус (ВТ). При эутонии ИН от 30 до 90 у.е., ваготонии – менее 30 у.е., симпатикотонии – более 90. ИН1 при клиноположении и ИН2 при ортоположении (1-я минута) использовались при определении вегетативной реактивности (ВР), характеризующей скорость реагирования на внешние и внутренние раздражители. ИН2/ИН1, расположенный в интервале от 0,7 до 1,5, указывал на нормальную ВР, если $ИН2/ИН1 > 1,5$ – гиперсимпатикотоническая ВР; $ИН2/ИН1 < 0,7$ – асимпатикотоническая ВР*.

Резерв ВНС изучался с использованием коэффициента резерва адаптации (КРА), рассчитываемого по формуле:

$$КРА = \frac{ИН3}{ИН2},$$

где ИН3 – ИН с 5-й минуты нахождения в орто-положении.

Интерпретация результатов: КРА от 0,33 до 3 указывал на нормальный резерв вегетативной адаптации, $КРА < 0,33$ – недостаточный, $КРА > 3$ – избыточный.

Тест-опросник Айзенка позволяет оценить тип темперамента [9]. Интроверты обладают суммой баллов менее 10; экстраверты – от 15 до 24 баллов; амбиверты – от 11 до 14. Средняя сумма баллов по шкале нейротизма –

Вахрушев Яков Максимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Ватулин Валерий Валерьевич – канд. мед. наук, глав. врач БУЗ УР «ГКБ №8 им. И.Б. Одногозова». ORCID: 0000-0001-6693-3506

Yakov M. Vakhrushev. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Valerii V. Vatulin. ORCID: 0000-0001-6693-3506

*Ершова О.А., Зубова Е.В., Лобанова Е.В. Патент РФ на изобретение №2010132391/14. Способ оценки состояния вегетативной нервной системы: пат. Режим доступа: http://rusneb.ru/catalog/000224_00012820120127_C1_RU/ Ссылка активна на 23.09.2020.

8–16 баллов. Тест-опросник Спилбергера–Ханина позволяет определить ситуативную тревожность (СТ) – индекс степени переживаний в ответ на определенную ситуацию и личностную тревожность (ЛТ) – это устойчивое состояние, определяющее степень готовности к переживанию на субъективно значимые явления. Сумма баллов до 30 указывала на низкую тревожность, 31–44 – умеренную, 45 и более – высокую.

Результаты исследований статистически обрабатывались с помощью Excel 2016, IBM SPSS v. 17.0. Объем выборки вычислялся с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ IBM SPSS. Нормальность распределения определялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Нормальное распределение представляло исходные данные в форме средней арифметической (М) и ошибки репрезентативности (стандартная ошибка). При ненормальном распределении применялась медиана (Me) и квартили [25; 75]. Для анализа качественных признаков применялись показатели распределения (%). Критерий Манна–Уитни (U) использовался для определения статистической достоверности различий (p) количественных признаков, непараметрический критерий χ^2 Пирсона – для качественных признаков. Достоверно значимыми считались различия при $p<0,05$.

Обследование больных осуществлялось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу №3909н Минздравсоцразвития России от 23.04.2012 (зарегистрирован Минюстом России 05.05.2012, №240821) с соблюдением этических принципов.

Результаты

Девятнадцать (46,8%) пациентов с ХДН отмечали абдоминальный болевой синдром после приема пищи ($\chi^2=76,1$, $p=0,611$) с локализацией в правом подреберье у 11 (29,0%) и эпигастриальной области – у 18 (44,9%; $\chi^2=36,3$, $p=0,025$) пациентов. Всего 5 (12,3%) пациентов с ХДН ($\chi^2=60,8$, $p<0,001$) не отмечали болевой синдром. Ноющий характер боли выявлен у большинства пациентов с ХДН – 32 (80%; $\chi^2=18,1$, $p<0,001$).

Диспепсические жалобы предъявляли все пациенты с ХДН. Данные жалобы представлены отрыжкой горечью у 22 (57,0%) пациентов ($\chi^2=51,8$, $p=0,001$), чувством горечи во рту – у 31 (77,6%; $\chi^2=66,53$, $p<0,001$), изжогой – у 21 (53%; $\chi^2=20,2$, $p<0,001$), метеоризмом – у 25 (53,3%; $\chi^2=50,4$, $p<0,001$) и кашицеобразным стулом – у 28 (71,0%; $\chi^2=60,2$, $p<0,001$). Астенический синдром, проявляющийся общей слабостью, раздражительностью, апатией, инсомнией, отмечен у 25 (63,3%) лиц с ХДН.

Полостная манометрия определила статистически значимое повышение внутриполостного давления в желудке (119 [114, 126] мм вод. ст.) и ДПК (168 [165, 172] мм вод. ст.) соответственно в сравнении с группой контроля (70 [57; 74,8] и 116 [111,9; 124]; $p<0,001$). Состояние замыкающей функции привратника оценивалось с помощью коэффициента отношения интрадуоденального давления к интрагастральному (КОИД), который при ХДН 1,26 [1,19; 1,32] был значимо ($p<0,005$) снижен в отношении здоровых лиц 1,7 [1,0; 2,4].

При анализе показателей электрогастрографии нами выявлено, что у пациентов с ХДН зафиксированы изменения миоэлектрической активности во всех отделах ЖКТ. Нарушенный проксимально-дистальный градиент в кишечнике свидетельствует об отсутствии понижения частоты сокращения от верхних отделов к нижним. У 35 (70%) пациентов с ХДН частотный компонент миоэлектрической

активности желудка соответствовал брадикастрии, у 13 (25%) – нормогастрии, у 2 (5%) – тахикастрии. Амплитудный компонент у 15 (30%) пациентов с ХДН описывал нормотонический тип электрической кривой, у 34 (67%) – гипертонический, у 1 (3%) – гипотонический.

Натощаковое исследование выявило у пациентов с ХДН брадикастрию ($1,94\pm0,34$ цикл/мин) и гипертонию желудка ($0,38\pm0,15$ мВ), пищевая стимуляция вызывала повышение данных показателей ($5,4\pm0,02$ цикл/мин, $0,42\pm0,13$ мВ соответственно). ДПК натощак имела гиперкинетический ($10,2\pm0,03$ цикл/мин) и гипертонический ($0,34\pm0,01$ мВ) типы электрической кривой с постпрандиальным снижением ее по частоте ($5,12\pm0,03$ цикл/мин) со статистически значимыми различиями с показателями контрольной группы ($p<0,01$). Значимое снижение биоэлектрической активности ДПК в постпрандиальном периоде указывает на угнетение моторики, что связано с ХДН. Со стороны тонкой кишки значимые изменения возникали в постпрандиальном периоде и характеризуются гипокинезией ($7,18\pm0,15$ цикл/мин), а со стороны толстого кишечника цифровой анализ сигнала показал повышение частотного компонента ($1,22\pm0,17$ цикл/мин) в сравнении с показателями контрольной группы ($6,7\pm0,12$ и $0,6\pm0,21$ цикл/мин соответственно; $p<0,01$). Процентное отношение каждого частотного компонента в суммарном спектре натощак показало значимые изменения в виде понижения со стороны желудка (Pi/Ps – $13,6\pm0,58\%$; $p=0,004$) и повышения со стороны ДПК (Pi/Ps – $4,4\pm1,02$; $p=0,000$). Поспрандиально наблюдается снижение вклада частотного спектра ДПК (Pi/Ps – $1,7\pm0,07$; $p=0,000$) и толстой кишки (Pi/Ps – $39,62\pm2,45$; $p=0,000$) в суммарный спектр по сравнению с голодным исследованием, одновременно наблюдается aberrантное значительное повышение вклада желудка в суммарный спектр ($46,5\pm5,8\%$; $p=0,000$). Сравнения показателей тощей кишки (Pi/Ps – $3,22\pm0,12$; $p=0,958$; Р тощая/Р подвздошная – $0,46\pm0,04$; $p=0,425$), подвздошной (Pi/Ps – $6,54\pm0,22$; $p=0,890$) и толстой кишки ($69,01\pm4,14$; $p=0,622$; Р подвздошная/Р толстая – $0,109\pm0,08$; $p=0,398$) у больных с ХДН с показателями контрольной группы значимых различий не выявили. Но Krimt натощак (рис. 1) этих отделов кишечника при ХДН значимо отличалось от здоровых лиц ($p<0,05$), что указывало на нарушение пропульсивной моторики тонкой ($3,077\pm1,39$; $p=0,021$) и ободочной ($38,23\pm3,37$; $p=0,08$) кишки при данной патологии. Пищевая стимуляция (см. рис. 1) также вызывала нарушение моторно-эвакуаторной функции всех отделов пищеварительной трубки, что подтверждает снижение Krimt ДПК ($0,3\pm0,01$; $p=0,00$), тощей ($1,519\pm0,21$; $p=0,003$), подвздошной ($2,44\pm0,08$; $p=0,015$) и толстой кишки ($6,33\pm1,25$; $p=0,000$) в 1,5 раза в обе фазы исследования. На нарушение координированности работы всех отделов ЖКТ указывает повышение коэффициентов ритмичности более чем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2). Это ведет к функциональному нарушению эвакуации из желудка, появлению дуоденогастрального, илеоцекального рефлюксов.

Общий график (рис. 3) исследования миоэлектрической активности желудка, толстого и тонкого кишечника в трехмерном режиме при ХДН выявил повышение мощности сигнала желудка после приема пищи и снижение мощности сигнала ДПК и толстого кишечника при сравнении с контролем (рис. 4). У здоровых лиц ответ на пищевую стимуляцию желудка, адекватный по амплитуде и частоте, начинается с 10 мин (9:06) и продолжается по 25 мин (09:31). Адекватный по силе ответ ДПК на стимуляцию начинается с 16 мин (9:22).

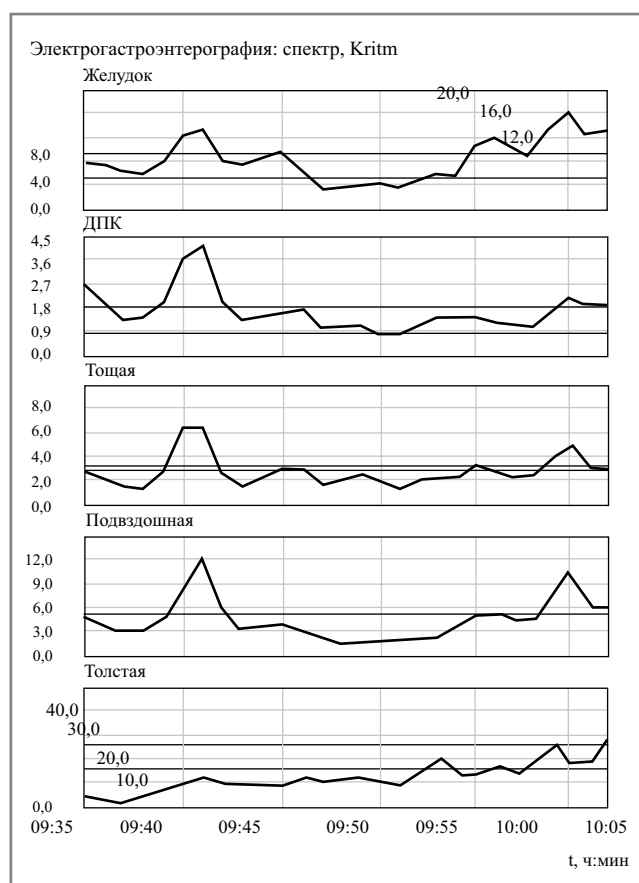


Рис. 1. Krimt отделов ЖКТ при ХДН.

Fig. 1. Krimt of the gastrointestinal tract in chronic duodenal insufficiency (CDI).

При проведении кардиоритмографии у пациентов с ХДН выявлены симпатикотония (АМо – 94,0 [92,5; 97,5]%) с асимпатикотоническим типом ВР (IN2/IN1=1,1 [1,05; 1,17]) и недостаточными КРА (0,32 [0,2; 0,4]) в отношении контрольной группы (АМо – 48,3 [45,5; 49,9]%, IN3/IN2=1,32 [1,31; 1,33]; $p=0,003$). Корреляционный анализ показал прямую слабую связь между $Pi/Pi+1$ (Ж/ДПК) и АМо ($r=0,176$, $p=0,297$).

Эмоционально-личностный портрет пациентов с ХДН по шкале экстраверсии представлен интровертом ($8,92 \pm 0,29$ балла), так как сумма баллов ниже контрольного уровня ($11,9 \pm 0,72$ балла; $p<0,01$). У пациентов с ХДН выявлены высокие значения по шкале нейротизма ($16,22 \pm 0,51$ балла) в отношении контрольной группы ($9,99 \pm 0,36$ балла; $p=0,0002$).

Изучение психоэмоционального состояния показало, что у пациентов с ХДН уровни СТ (47,0 [45; 50] балла) и ЛТ (57 [54; 60] балла) значимо выше, чем у лиц контрольной группы (25,1 [22,6; 27,4] и 21,9 [19,5; 23,9] балла; $p=0,0021$, $p=0,003$). Корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между показателями ЛТ и $Pi/Pi+1$ (Ж/ДПК) [$r=0,5$, $p=0,038$], что указывало на прямое стимулирующее влияние ЛТ на двигательную функцию ДПК у пациентов с ХДН. Связь между СТ и $Pi/Pi+1$ (Ж/ДПК) была статистически незначимой ($r=0,17$, $p=0,355$). Корреляция между нейротизмом и $Pi/Pi+1$ (Ж/ДПК) у пациентов с ХДН прямая выраженная ($r=0,7$, $p=0,021$). При ХДН связь между ЛТ и КОИД обратная выраженная ($r=-0,8$, $p=0,0001$), между СТ и КОИД – статистически незначима ($p=0,797$).

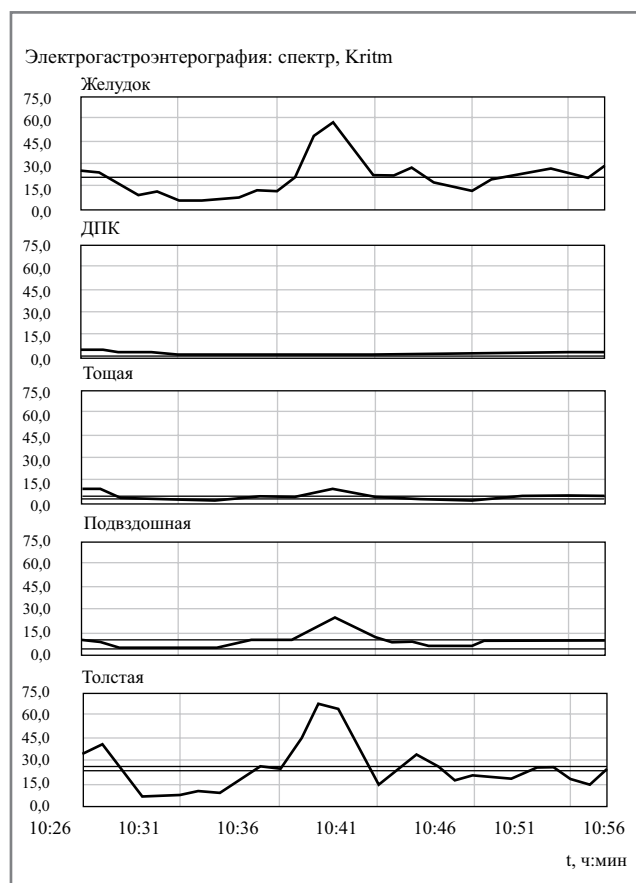


Рис. 2. Krimt отделов ЖКТ в контрольной группе.

Fig. 2. Krimt of the gastrointestinal tract in the control group.

Обсуждение

Наличие болей в эпигастрии у пациентов с ХДН можно объяснить сопутствующим «гастростазом», что вызвано нарушением двигательной функции желудка. Боль в эпигастриальной области может быть вызвана своеобразным судорожным сокращением желудка в связи со внезапным повышением его тонуса, на высоте которого отмечаются частые и быстрые осцилляции. Выраженность диспепсических симптомов обусловлена повышением электрической активности ДПК натощак и дискоординированным ее снижением в постпрандиальном периоде.

Исследование моторной функции пищеварительной трубки у пациентов с ХДН выявило выраженное нарушение миоэлектрической активности желудка и кишечника. Повышение Рж/Рдпк в постпрандиальном периоде указывало на то, что не формируется необходимый градиент электрической мощности между желудком и ДПК, необходимый для правильного прохождения пищевого комка [10]. Снижение электрической активности ДПК после пищевой стимуляции происходит за счет снижения частотного компонента, что приводит к снижению сегментирующих и перистальтических сокращений и эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны. Пищевой триггер стимулирует сокращения продольного мышечного слоя ДПК, что вызывает усиление перистальтики с ускоренной эвакуацией химуса без достаточного его перемешивания. Изменения коэффициентов ритмичности указывают на нарушения пропульсивной моторики всех отделов пищеварительной трубки.

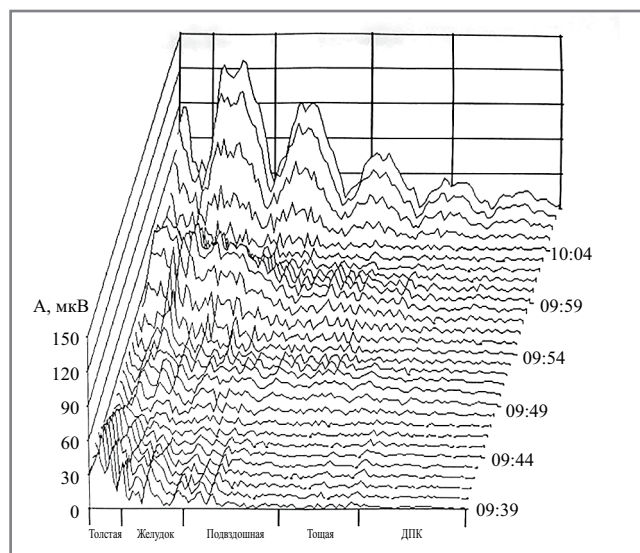


Рис. 3. График в постпрандиальном исследовании электрогастроэнтерографии в трехмерном режиме при ХДН.

Fig. 3. Graph in a postprandial study of electrogastroenterography in a three-dimensional mode in CDI.

Клинические проявления ХДН во многом связаны с изменениями со стороны ВНС [11]. Известно, что ВНС воздействует на моторную функцию желудка и ДПК: превалирование парасимпатического отдела ВНС вызывает гипермоторику гастродуоденальной зоны, симпатического отдела – гипомоторику. Нами продемонстрировано, что у пациентов с сопутствующей ХДН преобладает симпатический отдел ВНС в виде превалирования симпатического типа вегетативного тонуса с асимпатикотонической ВР и недостаточным резервом адаптации. Данная вегетативная дисфункция является компонентом синдрома психовегетативной дезадаптации.

Склонность к интроверсии с высокими значениями нейротизма и тревожности у пациентов с ХДН вызывает дезорганизацию регуляторных процессов со стороны ВНС [12]. Психотравмирующая ситуация у пациентов с инертными механизмами регуляции является триггером функциональных расстройств гастродуоденальной зоны. Преобладание астенического синдрома у пациентов с ХДН также связано с нарушениями в психоэмоциональной сфере. Высокий уровень тревожности, замкнутость, склонность воспринимать большой круг событий как угрожающие приводят к возникновению застойного очага возбуждения в гипоталамусе и ретикулярной формации. Дисрегуляция звеньев ВНС ведет к нарушению нейрохимических процессов, передаче нервных импульсов к гладкой мускулатуре ЖКТ с формированием ХДН.

Таким образом, нарушение моторики ЖКТ при ХДН носит системный характер, обусловленный расстройством нейроэндокринной регуляции.

Заключение

Функциональные нарушения гастродуоденальной зоны у пациентов с ХДН носят системный характер, обусловленный стимулирующим влиянием парасимпатической нервной системы и тормозящим – симпатической нервной системы. Симпатический отдел ВНС с асимпатикотонической ВР и недостаточным резервом адаптации доминирует

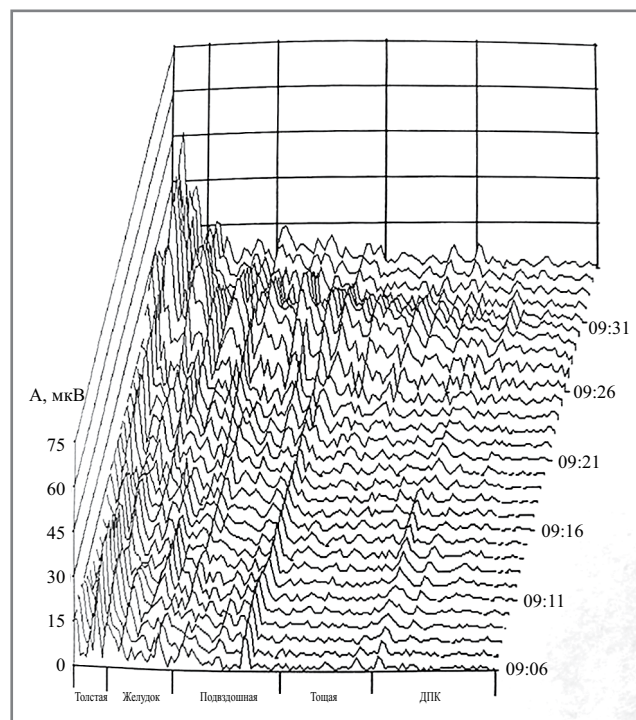


Рис. 4. График в постпрандиальном исследовании электрогастроэнтерографии в трехмерном режиме в контрольной группе.

Fig. 4. Graph in a postprandial 3D electrogastroenterography study in the control group.

у пациентов с ХДН. Психоэмоциональное состояние при ХДН имеет прямую связь с отношением электрической активности желудка и ДПК в постпрандиальном периоде и обратную – с КОИД. Полученные новые научные факты важны с практических позиций, поскольку открываются перспективы лечения больных с нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ путем воздействия на определенные звенья регулирующих систем.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АМО – амплитуда моды
ВНС – вегетативная нервная система
ВР – вегетативная реактивность
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИН – индекс напряжения
КОИД – коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному
КРА – коэффициент резерва адаптации
ЛТ – личностная тревожность

СТ – ситуативная тревожность
ХДН – хроническая дуоденальная недостаточность
Kritm – отношение длины огибающей спектра исследуемого органа к ширине спектрального участка данного отдела
Pi – электрический потенциал отдела пищеварительной трубки
Pi/Pi+1 – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащим
Pi/Ps – отношение частотного спектра исследуемого органа к суммарному спектру

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Василенко В.Х., Кочина Е.Н. Нейрогуморальная регуляция пищеварения. М.: Медицина, 1983 [Vasilenko VKh, Kochina EN. Neurogumoral'naia regulatsiia pishchevarenii. Moscow: Medicine, 1983 (in Russian)].
- Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Оценка вегетативного статуса, психоэмоционального состояния и качества жизни у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;142(6):20-5 [Vakhrushev YaM, Busygina MS. Assessment of autonomic status, psychoemotional state and quality of life in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer with concomitant chronic duodenal insufficiency. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;142(6):20-5 (in Russian)].
- Осадчук М.А., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства. *Клиническая медицина*. 2014;92(7):29-34 [Osadchuk MA, Nikolenko SN. Functional disorders of the gastrointestinal tract in the context of morphological and functional unity. *Klinicheskaya medicina*. 2014;92(7):29-34 (in Russian)].
- Кардангушева А.М., Шугушева З.А., Бекулова И.Х., Сабанчиева Х.А. Оценка психического состояния студенческой молодежи и его связи с основными факторами риска неинфекционных заболеваний. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(6):433-7 [Kardangusheva A, Shugusheva Z, Bekulova I, Sabanchieva Kh. Assessment of mental status of students and its relationship with the main risk factors of noncommunicable diseases. *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(6):433-7 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2017-7-6-433-437
- Самигуллин М.Ф., Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Медицинский альманах*. 2008;1(2):33-4 [Samigullin MF, Muraviev VYu, Ivanov AI. Endoscopic diagnosis of motor disorders of the upper gastrointestinal tract. *Medical Almanac*. 2008;1(2):33-4 (in Russian)].
- Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. Пособие для врачей. М., 2009 [Smirnova GO, Siluyanov SV, Stupin VA. Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v klinicheskoi praktike. Posobie dlia vrachei. Moscow, 2009 (in Russian)].
- Шаймарданов Р.Ш., Биряльцев В.Н., Филиппов В.А. Электрогастроэнтерография в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Казанский медицинский журнал*. 2002;83(2):94-6 [Shaimardanov RSh, Biryaltsev VN, Filippov VA. Electrogastroenterography in the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract. *Kazan Medical Journal*. 2002;83(2):94-6 (in Russian)].
- Баевский Р.М., Лучицкая Е.С., Фунтова И.И., Черникова А.Г. Исследование вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического перелета. *Физиология человека*. 2013;5:42-5 [Baevsky RM, Luchitskaya ES, Funtova I, Chernikova AG. Investigation of autonomic regulation of blood circulation during a long space flight. *Fiziologiya cheloveka*. 2013;5:42-5 (in Russian)].
- Карпин В.А., Нелидова Н.В., Шувалова О.И. Дискинетическая концепция хронизации внутренних болезней желудка и двенадцатиперстной кишки. *Новая наука: Проблемы и перспективы*. 2017;1(2):23-6 [Karpin VA, Nelidova NV, Shuvalova OI. Diskinetic concept of chronicity of internal diseases of the stomach and duodenum. *Novaya nauka: Problemy i perspektivy*. 2017;1(2):23-6 (in Russian)].
- Ибрагимли Ш.Ф., Насиров М.Я., Абдиева Г.Х. Диагностика и лечение хронических нарушений дуоденальной проходимости. *Хирургия*. 2006;3:94-102 [Ibragimli ShF, Nasirov MYa, Abdieva GK. Diagnostics and treatment of chronic disorders of duodenal patency. *Hirurgiya*. 2006;3:94-102 (in Russian)].
- Левин М.Д., Коршун З., Мендельсон Г. Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза). *Терапевтический архив*. 2016;88(4):68-74 [Levin MD, Korshun Z, Mendelson G. Duodenal motor function in health and some diseases: A hypothesis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(4):68-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688468-74
- Xiao D, Tong D, Huang Z. The clinical features and seasonal patterns of primary bile reflux gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(SI):82-3.

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2020



OMNIDOCTOR.RU

Частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

А.А. Лишинская¹, О.В. Князев^{✉1-3}, А.В. Каграманова¹, Г.А. Дудина¹, Е.А. Сабельникова¹, И.А. Ли¹, К.К. Носкова¹, Н.А. Бодунова¹, А.И. Парфенов¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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

Обоснование. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим иммунным воспалением слизистой оболочки и/или толстой стенки кишки, а также сопровождаются нарушениями со стороны свертывающей системы крови, часто с развитием гиперкоагуляционного состояния.

Цель. Выявить частоту тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных ВЗК и установить влияние приобретенных и наследственных факторов гиперкоагуляции, способствующих развитию ТЭО.

Материалы и методы. Проведена оценка клинического состояния 1238 больных ВЗК, находившихся на лечении в 2019 г. Из них 748 больных язвенным колитом (ЯК) и 490 больных болезнью Крона (БК). Среди больных ЯК мужчин 369 (49,3%), женщин – 379 (50,7%). У 10,1% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ТЭО. Среди пациентов с БК мужчин 227 (46,3%), женщин – 263 (53,7%). У 7,3% пациентов с БК имелись клинически значимые ТЭО.

Результаты. В общей сложности у 112 (9,0%) из 1238 пациентов с ВЗК выявлены клинически значимые ТЭО, потребовавшие терапии антикоагулянтами. Среди пациентов с ЯК ($n=748$) у 76 (10,2%) выявлены клинически значимые ТЭО. Среди пациентов с БК ($n=490$) у 36 (7,3%) выявлены ТЭО. Из 112 больных ВЗК с клинически значимыми ТЭО у 45 (40,2%) выявлены генетические полиморфизмы, которые повышают сродство к фибриногену, увеличивают способность тромбоцитов к агрегации, способствуют снижению активности ферментов фолатного цикла, в том числе метилентетрагидрофолатредуктазы, что может проявляться умеренным повышением уровня гомоцистеина. Из 45 пациентов с ВЗК, имеющих клинически значимые ТЭО, обусловленные наследственными факторами, 30 (66,6%) больных страдали ЯК, 15 (33,7%) больных – БК (относительный риск 1,038; 95% доверительный интервал 0,746–1,444; $\chi^2=0,049$; $p=0,83921$). Кроме того, 67 (59,8%) пациентов с ВЗК, у которых отмечались клинически значимые ТЭО, не имели генетических полиморфизмов, приводящих к гиперкоагуляции.

Заключение. На основании проведенного анализа мы можем сделать заключение о том, что такие факторы риска развития ТЭО, как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия глюкокортикостероидами, протяженность поражения кишки у больных ВЗК, генетические факторы тромбофилии, должны учитываться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных ЯК и БК. Наследственный фактор гиперкоагуляции в равной степени влияет на развитие ТЭО у больных как ЯК, так и БК.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, тромбоэмболические осложнения, язвенный колит

Для цитирования: Лишинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В., Дудина Г.А., Сабельникова Е.А., Ли И.А., Носкова К.К., Бодунова Н.А., Парфенов А.И. Частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2022;94(2):172–179. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201367

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. Тел.: +7(495)304-30-35 (доб: 15-24); e-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Лишинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

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

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-001-9673-1067

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7519-2041

Ли Ирина Алексеевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9508-7502

Носкова Карина Калиевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5734-0995

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, рук. центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3119-7673

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ **Oleg V. Knyazev.** E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Albina A. Lishchinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-2702

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Galina A. Dudina. ORCID: 0000-001-9673-1067

Elena A. Sabelnikova. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Irina A. Li. ORCID: 0000-0002-9508-7502

Karina K. Noskova. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Natalia A. Bodunova. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases

Albina A. Lishchinskaya¹, Oleg V. Knyazev¹⁻³, Anna V. Kagramanova¹, Galina A. Dudina¹, Elena A. Sabelnikova¹, Irina A. Li¹, Karina K. Noskova¹, Natalia A. Bodunova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by chronic immune inflammation of the mucous membrane and/or the thickness of the intestinal wall, and are also accompanied by disorders of the blood clotting system and the development of a hypercoagulation state.

Aim. To identify the frequency of thromboembolic complications (TEC) in IBD patients and to determine the influence of acquired and inherited hypercoagulation factors that contribute to the development of TEC.

Materials and methods. The clinical status of 1,238 IBD patients who were treated in 2019 was evaluated. Of these, 748 patients with ulcerative colitis (UC) and 490 patients with Crohn's disease (CD). Among UC patients, there were 369 (49.3%) men and 379 (50.7%) women. In 10.1% of patients with UC, there were clinically significant feasibility studies. There were 227 (46.3%) men and 263 (53.7%) women among patients with CD; 7.3% of patients with CD had clinically significant feasibility studies.

Results. In general 112 (9.0%) of 1,238 IBD patients had clinically significant feasibility studies. Among patients with UC ($n=748$), 76 (10.2%) showed clinically significant feasibility studies. Among patients with CD ($n=490$), 36 (7.3%) had a feasibility study. Of 112 IBD patients with clinically significant TEC, 45 (40.2%) had genetic polymorphisms that increase affinity for fibrinogen, increase platelet aggregation, and contribute to a decrease in the activity of folate cycle enzymes, including methylenetetrahydrofolate reductase, which may be manifested by a moderate increase in homocysteine levels. Of the 45 IBD patients with clinically significant TEC due to inherited factors, 30 (66.6%) patients had UC, 15 (33.7%) patients had CD (hazard ratio 1.038, 95% confidence interval 0.746–1.444; $\chi^2=0.049$; $p=0.83921$); 67 (59.8%) patients with IBD who had clinically significant TEC did not have genetic polymorphisms leading to hypercoagulation.

Conclusion. Based on the analysis, we can conclude that such risk factors for the development of TEC as the status of a smoker, long bed rest, taking hormonal contraceptives, varicose veins of the lower extremities, high activity of the disease, glucocorticoids therapy, the extent of intestinal damage in patients with IBD, genetic factors, should be taken into account by gastroenterologists in the treatment of patients with UC and CD. The hereditary factor of hypercoagulation equally affects the development of TEC, both in patients with UC and CD.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, thromboembolic complications, ulcerative colitis

For citation: Lishchinskaya AA, Knyazev OV, Kagramanova AV, Dudina GA, Sabelnikova EA, Li IA, Noskova KK, Bodunova NA, Parfenov AI. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):172–179. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201367

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, включающая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1]. ВЗК характеризуются хроническим иммунным воспалением слизистой оболочки и/или толщй стенки кишки, а также сопровождаются нарушениями со стороны свертывающей системы крови и развитием гиперкоагуляционного состояния [2].

Риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ВЗК в 3–4 раза выше, чем в общей популяции [3, 4]. Имеются многочисленные сообщения, что распространенность ТЭО при ВЗК колеблется от 1,2 до 6,1% и выявляется в 39% случаев при проведении аутопсии [5–9].

По материалам Н. Yuhara и соавт., основанным на метаанализе 11 исследований, относительный риск (ОР) тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозов легочной артерии среди пациентов с ВЗК составляет 2,20 (95% доверительный интервал – ДИ 1,83–2,65) по сравнению с лицами без ВЗК, соответственно для ЯК ОР 2,57, 95% ДИ 2,02–3,28; для БК ОР 2,12, 95% ДИ 1,40–3,20 [10]. Абсолютный риск ТЭО в значительной мере увеличивается у стационарных пациентов с ВЗК по сравнению с амбулаторными больными [11]. Частота ТЭО у больных ВЗК, находящихся в стационаре, в 3 раза выше у пациентов с раком, но вдвое меньше, чем у пациентов с метастатической формой рака или пациентов с раком, получающих химиотерапию [12].

Установлено, что степень поражения кишки коррелирует с тромбозом и тромбоэмболическим риском. У пациентов с тоталь-

ным ЯК и поражением толстой кишки при БК имеются более высокие риски развития ТЭО [13].

У пациентов с ВЗК могут присутствовать несколько приобретенных факторов риска ТЭО, включая активный воспалительный процесс как таковой, а также длительную иммобилизацию, применение глюкокортикостероидов (ГКС), хирургическое лечение, гиповолемию, наличие центрального венозного катетера, гипергомоцистеминию, курение и применение оральных контрацептивов [14]. В исследовании М. Grainge и соавт. сообщалось о 8-кратном повышении риска венозного тромбоза у пациентов с ВЗК, имеющих высокую активность заболевания, по сравнению с контрольной группой больных, находящихся в ремиссии заболевания [11].

В более чем 1/2 случаев ТЭО при ВЗК могут быть связаны с мутацией фактора V Лейдена и гена протромбина [15], что указывает на то, что генетические факторы играют важную роль в ТЭО. Однако это не в полной мере согласуется с другими исследованиями [16], из чего следует, что механизм развития тромбоза при ВЗК остается открытым для дискуссии.

Вопросы этиологии и патогенеза повышения риска возникновения ТЭО у пациентов с ВЗК мало изучены. Определенное значение придается и активности воспалительного процесса. Относительная частота ТЭО в периоды умеренного и тяжелого обострения ВЗК по сравнению с ремиссией составила 4,5 (95% ДИ 2,6–7,8) [11]. Однако механизмы увеличения риска ТЭО у амбулаторных пациентов в периоде ремиссии ВЗК остаются недостаточно изученными [17, 18].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=748)**Table 1.** Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis (UC), (n=748)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), абс. (%)	369 (49,3)/ 379 (50,7)
Возраст, годы ($M \pm m$)	40,6 $\pm$ 11,8
Длительность заболевания ($M \pm m$)	6,1 $\pm$ 2,2
Статус курильщика, абс. (%)	251 (33,5)
ИМ, абс. (%)	
0–3	80 (10,7)
4–6	102 (13,6)
7–9	332 (44,4)
10–12	234 (31,3)
Протяженность поражения, абс. (%)	
Проктит	35 (4,7)
Левосторонний колит	307 (41,0)
Тотальный колит	406 (54,3)
Наличие ТЭО, абс. (%)	76 (10,1)
Венозные тромбозы нижних конечностей	16 (2,1)
Венозные тромбозы верхних конечностей	9 (1,2)
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	11 (1,5)
Сочетанные тромбозы	40 (5,3)
Терапия, абс. (%)	
5-АСК	748 (100,0)
ГКС/ИС	567 (75,8)
ГИБП	169 (22,6)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ИС – иммуносупрессоры.

Увеличение риска ТЭО при обострении ВЗК связывается с гиповитаминозом К, дегидратацией, с активацией тромбоцитов, снижением уровня антитромбина, устойчивого активированного протеина С, повышением экспрессии факторов V, VIII, IX, фибриногена, снижением тканевого активатора плазминогена, угнетением системы фибринолиза, гипергомоцистеинемией, которые ассоциируются с активным воспалительным процессом. У пациентов с ВЗК наследственные факторы риска ТЭО выявляются не чаще, чем в популяции. Доказано, что ТЭО у пациентов с ВЗК способствует терапия ГКС, циклоспорином, азатиоприном, метотрексатом [18]. Наследственные факторы риска ТЭО у пациентов с ВЗК включают мутацию гена фактора V (фактор Лейдена), дефицит белков C и S, антитромбина, мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена *PAH*, мутацию гена протромбина G20210A, мутацию гена фактора XIII.

Задачей будущих исследований является выявление новых факторов/совокупности факторов риска и предикторов развития тромбоэмболических событий в популяции больных ВЗК.

Цель исследования – выявить частоту ТЭО у больных ВЗК и установить влияние приобретенных и наследственных факторов гиперкоагуляции, способствующих развитию ТЭО.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n=490)**Table 2.** Clinical characteristics of patients with Crohn's disease (CD), (n=490)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), абс. (%)	227 (46,3)/ 263 (53,7)
Возраст, годы ($M \pm m$)	31,2 $\pm$ 5,4
Длительность заболевания, ($M \pm m$)	6,4 $\pm$ 1,2
Статус курильщика, абс. (%)	91 (18,6%)
ИХБ, абс. (%)	
≤ 4	48 (9,8)
5–6	81 (16,5)
7–8	226 (46,1)
≥ 9	135 (27,6)
Протяженность поражения, абс. (%)	
Терминальный илеит	108 (22,1)
Колит	175 (35,7)
Илеоколит	207 (42,2)
Наличие ТЭО, абс. (%)	36 (7,3)
Венозные тромбозы нижних конечностей	8 (1,6)
Венозные тромбозы верхних конечностей	6 (1,2)
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	7 (1,4)
Сочетанные тромбозы	15 (3,1)
Терапия, абс. (%)	
5-АСК	218 (44,5)
ГКС/ИС	306 (62,4)
ГИБП	178 (36,3)

Материалы и методы

В отделении лечения ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» проведена оценка клинического состояния 1238 больных ВЗК, находившихся на лечении в 2019 г. Из них 748 больных ЯК и 490 больных БК.

Среди больных ЯК мужчин 369 (49,3%), женщин – 379 (50,7%). Средний возраст их составил 40,6 года (от 18 до 78 лет), средняя продолжительность заболевания – 8 лет (от 1 года до 24 лет). Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо (ИМ) [19]. Преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением ЯК, тотальным поражением толстой кишки. У 10,1% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ТЭО (табл. 1).

Среди пациентов с БК мужчин 227 (46,3%), женщин – 263 (53,7%). Средний возраст их составил 31,2 $\pm$ 5,4 года (от 19 до 66 лет), средняя продолжительность болезни – более 6 лет (от 6 мес до 18 лет). Для определения активности БК использовали индекс Харви–Брэдшоу (ИХБ) [20]. Преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением БК в форме илеоколита. Около 19% из них имели статус курильщика. У 7,3% пациентов с БК имелись клинически значимые ТЭО (табл. 2).

Состояние свертывающей системы крови пациентов оценивали методом определения показателей коагулограммы – международное нормализованное отношение,

Таблица 3. Регрессионный анализ для выявления факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ЯК (n=748)
Table 3. Regression analysis to identify risk factors and predictors of thrombosis in patients with UC (n=748)

Показатель	ТЭО есть (n=76)	ТЭО нет (n=672)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	37 (48,7)	332 (49,4)	0,985	0,733–1,257	0,906
Женщины, абс. (%)	39 (51,3)	340 (50,6)	1,014	0,805–1,278	0,906
Возраст, годы (M±m)	36,4±6,8	42,4±8,6	–	–	>0,05
Длительность заболевания (M±m)	9,1±3,3	7,6±2,1	–	–	>0,05
Статус курильщика, абс. (%)	22 (28,9)	229 (34,1)	0,828	0,572–1,197	>0,05
ИМТ>30, абс. (%)	3 (3,9)	31 (4,6)	0,856	0,268–2,733	>0,05
Злокачественное новообразование в анамнезе, абс. (%)	2 (2,6)	8 (1,2)	2,240	0,485–10,355	>0,05
Постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя, абс. (%)	56 (73,7)	72 (10,7)	6,877	5,322–8,886	<0,001
Применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), абс. (%)	8 (10,5)	27 (4,0)	2,620	1,234–5,560	0,025
Наследственная тромбофилия, абс. (%)	30 (39,5)	–	–	–	–
Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, абс. (%)	5 (6,6)	16 (2,4)	2,763	1,041–7,331	0,067
Варикозное расширение вен нижних конечностей, абс. (%)	32 (39,5)	124 (18,5)	2,282	1,677–3,104	<0,001
Катетер в центральной вене, абс. (%)	2 (2,6)	8 (1,2)	2,211	0,478–10,211	0,352
ИМ, абс. (%)					
0–3	0 (0,0)	80 (11,9)	0,0	–	>0,05
4–6	0 (0,0)	102 (15,2)	0,0	–	>0,05
7–9	30 (39,5)	302 (44,9)	0,878	0,651–1,175	>0,05
10–12	46 (60,5)	188 (28,0)	2,163	1,739–2,291	<0,001
Протяженность поражения, абс. (%)					
Проктит	0 (0,0)	35 (5,2)	0,0	–	>0,05
Левосторонний колит	14 (18,4)	293 (43,6)	0,422	0,261–0,683	<0,001
Тотальный колит	62 (81,6)	344 (51,2)	1,594	1,400–1,815	<0,001
Терапия, абс. (%)					
5-АСК	76 (100,0)	672 (100,0)	1,00	1,00–1,00	>0,05
ГКС/ИС	76 (100,0)	412 (61,3)	1,630	1,536–1,732	<0,001
ГИБП	32 (42,1)	176 (26,2)	1,608	1,200–2,154	>0,05

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, антитромбин III, протеин S, факторы VII и VIII [21–23].

У пациентов, имеющих клинически значимые ТЭО, исследовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови с помощью набора Wizard genomic DNA purification system (Promega, США), на аппарате «Амплификатор детектирующий ДТ-лайт» («ДНК-технология», Россия).

Исследование методом ультразвуковой доплерографии сосудов верхних и нижних конечностей выполняли на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Toshiba Aplio 500 Эхо – Accuson SC2000 и Siemens Kt – Toshiba Aquillion CXL 128 в первые сутки пребывания в стационаре, «по требованию», исходя из клинической ситуации, а также при выписке из стационара с целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии.

Статистический анализ. Данные собраны в специально разработанной форме отчета о клиническом случае и введены в таблицу Microsoft Excel. Все статистические

анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

У 112 (9,0%) из 1238 пациентов с ВЗК выявлены клинически значимые ТЭО (тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, верхних конечностей, тромбоэмболия ветвей легочной артерии), потребовавшие терапии антикоагулянтами.

Среди пациентов с ЯК (n=748) у 76 (10,2%) обнаружены клинически значимые ТЭО. Достоверными факторами риска тромбоза у пациентов с ЯК, согласно нашим данным, являются: длительность постельного режима (более 3 сут), применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), варикозное расширение вен нижних конечностей, значительная протяженность поражения кишки, а также степень тяжести и высокая активность заболевания. Более 80% больных ЯК с ТЭО имели тотальный колит и более 60% – тяжелое течение ЯК, что укладывается в концепцию повышенного

Таблица 4. Регрессионный анализ для выявления факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с БК (n=490)
Table 4. Regression analysis to identify risk factors and predictors of thrombosis in patients with CD (n=490)

Показатель	ТЭО есть (n=36)	ТЭО нет (n=454)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	21 (48,7)	206 (45,4)	1,286	0,958–1,725	0,134
Женщины, абс. (%)	15 (51,3)	248 (54,6)	0,763	0,514–1,133	0,134
Возраст, годы (M±m)	29,4±4,3	33,8±6,8	–	–	>0,05
Длительность заболевания (M±m)	6,8±1,2	9,1±2,5	–	–	>0,05
Статус курильщика, абс. (%)	22 (28,9)	69 (15,2)	4,021	2,864–5,645	<0,001
ИМТ>30, абс. (%)	0 (0,0)	11 (2,4)	0,0	–	>0,05
Злокачественное новообразование в анамнезе, абс. (%)	1 (2,7)	9 (1,9)	1,401	0,183–10,754	>0,05
Постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя, абс. (%)	25 (69,4)	148 (32,6)	2,130	1,653–2,746	<0,001
Применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), абс. (%)	2 (5,5)	24 (5,2)	0,715	0,259–4,270	0,946
Наследственная тромбофилия, абс. (%)	15 (41,7)	–	–	–	–
Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, абс. (%)	2 (5,5)	5 (1,1)	5,044	1,014–25,094	0,089
Варикозное расширение вен нижних конечностей, абс. (%)	12 (33,3)	57 (12,6)	2,655	1,575–4,474	0,003
Катетер в центральной вене, абс. (%)	3 (8,3)	13 (3,5)	2,910	0,869–9,746	0,129
ИХБ, абс. (%)					
≤4	0 (0,0)	47 (10,3)	–	–	>0,05
5–6	1 (2,6)	80 (17,6)	0,158	0,023–1,1	>0,05
7–8	12 (53,9)	234 (51,5)	0,647	0,404–1,035	0,034
≥9	23 (43,6)	112 (24,6)	2,590	1,931–3,473	<0,001
Протяженность поражения, абс. (%)					
Терминальный илеит	7 (19,4)	101 (22,2)	0,874	0,440–1,373	>0,05
Колит	12 (33,3)	163 (35,9)	0,928	0,576–1,497	>0,05
Илеоколит	17 (47,2)	190 (41,8)	1,128	0,786–1,621	>0,05
Терапия, абс. (%)					
5-АСК	21 (58,3)	138 (30,4)	1,919	1,409–2,614	<0,001
ГКС/ИС	36 (100,0)	379 (83,5)	1,198	1,150–1,248	<0,001
ГИБП	18 (50,0)	137 (30,2)	1,657	1,11–2,364	0,018

риска ТЭО у больных ВЗК, имеющих высокую активность воспалительного процесса. Следует отметить, что пациенты с левосторонним колитом тяжелой степени имели такой же риск ТЭО, как и пациенты с тотальным колитом.

В нашем исследовании такие факторы, как статус курильщика, индекс массы тела (ИМТ), злокачественное новообразование в анамнезе, венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, наличие центрального катетера, при проведении регрессионного анализа не продемонстрировали статистическую значимость в качестве факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ЯК (табл. 3). При этом установлена статистическая значимость риска ТЭО от проводимой противовоспалительной терапии ГКС. Это согласуется с результатами ряда исследований, демонстрирующих абсолютный риск ТЭО у стационарных пациентов с ВЗК, получающих ГКС [11].

Среди пациентов с БК (n=490) у 36 (7,3%) выявлены ТЭО в виде тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, верхних конечностей, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Достоверными факторами риска тромбоза у пациентов с БК являются статус курильщика, постельный режим более 3 сут, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, а также характер противовоспалительной терапии. Около 50% больных БК с ТЭО имели форму илеоколита и более 43% – тяжелую форму заболевания. Характер проводимой терапии также влиял на частоту ТЭО. У больных с более тяжелым течением БК вне зависимости от формы заболевания проводилась более агрессивная противовоспалительная терапия ГКС и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Такие факторы, как ИМТ, злокачественное новообразование в анамнезе, венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, наличие центрального катетера, при проведении регрессионного анализа не продемонстрировали статистическую значимость в качестве факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с БК (табл. 4).

Пол, возраст, длительность заболевания и при ЯК, и при БК не продемонстрировали статистической значимости как факторы риска и предикторы тромбоза.

Таблица 5. Регрессионный анализ для выявления лабораторных факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ВЗК (n=1238)**Table 5. Regression analysis to identify laboratory risk factors and predictors of thrombosis in patients with inflammatory bowel diseases (n=1238)**

Лабораторные показатели	Все пациенты (n=1238)	Пациенты без ТЭО (n=1126)	Пациенты с ТЭО (n=112)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,94 $\pm$ 2,38	7,06 $\pm$ 2,31	8,94 $\pm$ 2,35	0,01
Гемоглобин, г/л	129,41 $\pm$ 18,26	127,8 $\pm$ 18,42	124,25 $\pm$ 16,5	0,40
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	323,79 $\pm$ 25,06	322,92 $\pm$ 126,41	433,51 $\pm$ 16,13	0,02
С-реактивный белок, мг/л	16,72 $\pm$ 4,87	17,47 $\pm$ 5,59	26,11 $\pm$ 4,53	0,045
Фибриноген, г/л	4,83 $\pm$ 1,02	3,16 $\pm$ 1,01	5,61 $\pm$ 1,17	0,044
Протромбиновое время, с	14,68 $\pm$ 0,99	15,06 $\pm$ 0,99	14,88 $\pm$ 1,10	0,64
АЧТВ, с	38,28 $\pm$ 4,92	37,46 $\pm$ 3,88	36,78 $\pm$ 11,00	0,48
Тромбиновое время, с	18,09 $\pm$ 1,39	18,00 $\pm$ 1,38	18,85 $\pm$ 1,36	0,10
D-димер, мг/л	0,52 $\pm$ 0,21	0,52 $\pm$ 0,19	1,56 $\pm$ 0,58	0,04
Альбумин, г/л	36,24 $\pm$ 5,35	35,2 $\pm$ 5,1	36,25 $\pm$ 6,86	0,99
Мочевина, ммоль/л	3,93 $\pm$ 1,5	4,91 $\pm$ 1,5	4,08 $\pm$ 1,25	0,77
Креатинин, мкмоль/л	65,25 $\pm$ 10,90	68,03 $\pm$ 11,37	67,25 $\pm$ 14,77	0,75

Активность заболевания, протяженность поражения и генетическая предрасположенность считаются основными предикторами ТЭО у пациентов с ВЗК. Из 112 больных ВЗК с клинически значимыми ТЭО у 45 (40,2%) выявлены генетические полиморфизмы, которые повышают сродство к фибриногену, увеличивают способность тромбоцитов к агрегации, способствуют снижению активности ферментов фолатного цикла, в том числе метилентетрагидрофолатредуктазы, что может проявляться умеренным повышением уровня гомоцистеина.

Из 45 пациентов с ВЗК, имеющих клинически значимые ТЭО, обусловленные наследственными факторами, 30 (66,6%) больных страдали ЯК, 15 (33,7%) больных – БК (ОР 1,038, 95% ДИ 0,746–1,444; $\chi^2=0,049$; $p=0,83921$). Таким образом, наследственный фактор гиперкоагуляции в равной степени влияет на развитие ТЭО у больных как ЯК, так и БК.

Кроме того, 67 (59,8%) пациентов с ВЗК, у которых отмечались клинически значимые ТЭО, не имели генетических полиморфизмов, приводящих к гиперкоагуляции. Следовательно, выявленные тромбозы напрямую связаны с протяженностью поражения, степенью тяжести заболевания и активностью воспалительного процесса, а наследственный фактор вносил дополнительный вклад в развитие ТЭО.

У большей части пациентов с ЯК и БК проведен регрессионный анализ с целью выявления лабораторных факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ВЗК (табл. 5).

Одним из ключевых высокочувствительных маркеров венозных тромбозов является D-димер. При нормальной плазменной концентрации D-димера и невысокой клинической вероятности диагнозов ТЭО практически исключается, а при повышенном D-димере больному необходимо проводить дальнейшие инструментальные исследования для выявления ТЭО, о чем свидетельствует его повышенная концентрация у пациентов, имеющих ТЭО [21].

Анализ лабораторных показателей (показатели лейкоцитоза, тромбоцитоза, С-реактивный белок, фибриноген) выявил достоверную зависимость риска развития ТЭО от активности воспалительного процесса.

Наше исследование не показало какой-либо существенной разницы в распространенности ТЭО между БК и ЯК, что согласуется с данными других авторов [5, 10, 24, 25].

Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют о том, что тромбозы встречаются при самой различной патологии, даже у больных гемофилией [26], которые естественно защищены от них за счет дефицита одного из факторов свертывания.

ВЗК сами по себе являются независимым клиническим фактором риска ТЭО, не связанным с травмой и операцией [21]. Помимо этого пациенты с ЯК и БК имеют дополнительные факторы риска, такие как активное воспаление ВЗК, длительная иммобилизация, ГКС-терапия, ТЭО в анамнезе, наличие варикозной болезни. В совокупности все факторы в разы повышают риски развития ТЭО у больных ЯК и БК [27–33]. Частично результаты нашего исследования сопоставимы с исследованием С. Suarez Ferrer и соавт., которые показали, что более обширное вовлечение поверхности кишки и тяжелая воспалительная активность стали факторами риска тромбоза у пациентов с ВЗК, но они не обнаружили значимой связи между классическими факторами риска, такими как использование контрацептивов, нарушения свертываемости крови или курение [3].

Установлено, что в патогенезе ВЗК гиперкоагуляция играет важную роль [14, 15], и будущее изучение этого феномена поможет выявить потенциальные терапевтические мишени для лечения ВЗК. Артериальные и венозные ТЭО являются грозными внекишечными проявлениями и осложнениями ВЗК, осложняющими лечение больных ЯК и БК, ухудшающими прогноз заболевания и повышающими летальность [25]. Например, в США ежегодно на 500 тыс. госпитализаций 100 тыс. смертей связаны с ТЭО [34].

Тем не менее осведомленность врачей о рисках развития ТЭО, мерах первичной и вторичной профилактики, способах лечения имеет важное значение для предотвращения развития венозных тромбозов и ТЭО у пациентов с ВЗК. Клинические исследования должны предоставить клиницистам надежные методы или маркеры оценки протромботического риска у пациентов с ВЗК, чтобы иметь

возможность оперативно применять профилактические меры ТЭО. Поскольку антикоагулянтная терапия повышает риск усиления кишечного кровотечения (характерного симптома для пациентов с ВЗК) [35], ведение пациентов с ВЗК, имеющих ТЭО или их высокий риск, должно быть индивидуализировано (в отношении каждого конкретного случая) с учетом особенностей клинической картины заболевания и требует мультидисциплинарного подхода. В настоящее время решение о тромбопрофилактике принимается на основании консилиума врачей [36] и рекомендаций Европейской организации по изучению болезней Крона [37]. В отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЯК и БК информация о профилактике и лечении ТЭО отсутствует. Между тем ТЭО у пациентов с ВЗК является важной медико-социальной проблемой, значимость которой в настоящее время возрастает.

Заключение

На основании проведенного анализа мы можем сделать заключение о том, что такие факторы риска развития ТЭО, как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия ГКС, протяженность поражения кишки у больных ВЗК, генетические факторы, должны учитываться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных ЯК и БК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал

ИМ – индекс Мейо
ИМТ – индекс массы тела
ИХБ – индекс Харви-Брэдшоу
ОР – относительный риск
ТЭО – тромбозомболические осложнения
ЯК – язвенный колит

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. *Vospalitel'nye zabolevaniia kishechnika v praktike terapevta i khirurga*. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:174-86. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x.
- Suárez Ferrer C, Vera Mendoza MI, Amo San Román L, et al. Risk of thromboembolic phenomena in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:634-9. DOI:10.1016/j.gastrohep.2012.07.003
- Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: Mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:166-73. DOI:10.1196/annals.1361.058
- Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:619-23.
- Sloan WP Jr, Bagen JA, Gage RP. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: A review of 2,000 cases. *Gastroenterology*. 1950;16:25-38.
- Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis III complications. *Gut*. 1964;5:1-22.
- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:140-5.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85:430-4.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:953-62. DOI:10.1111/apt.12294
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375:657-63. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9:1001275. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:97-101. DOI:10.1046/j.1572-0241.2003.04026
- Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:266-72. DOI:10.1038/ncpgasthep0190
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149:824. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
- Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2036-4116. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.42029
- Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146:835-48. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.042

18. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Etiopathogenesis, Prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):501-10. DOI:10.1177/1076029616632906
19. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7-36 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Draft Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7-36 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
20. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2017;4(2):44-6 [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology*. 2017;4(2):44-6 (in Russian)].
22. Кузнецова Б.А. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Под ред. И.Н. Бокарева; РАТГПСС им. А. Шмидта. М.: Минздравсоцразвития РФ, 2011 [Kuznetsova BA. Laboratory methods of investigation of the blood coagulation system. Under the editorship of I.N. Bokareva; RATGPSS im. A. Shmidt. Moscow: Minzdravsotsrazvitiia RF, 2011 (in Russian)].
23. Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. *Мед. альманах*. 2017;2:96-8 [Stomenskaia IS, Kostrova Olu, Struchko Glu, Timofeeva Nlu. Thromboelastometry is a method. I.S. Stomenskaya, et al. *Medical Almanac*. 2017;2:96-8 (in Russian)].
24. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4857-72. DOI:10.3748/wjg.v20.i17.4857
25. Algahtani FH, Farag YMK, Aljebreen AM, et al. Thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(6):423-7. DOI:10.4103/1319-3767.195558
26. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., и др. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):76-84 [Galstyan GM, Polevodova OA, Gavrish AYU, et al. Thrombotic complications in patients with hemophilia. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2017;89(7):76-84 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789776-84
27. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1996;334:619-23.
28. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:555-9.
29. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457-62. DOI:10.1056/NEJM200008173430702
30. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res*. 1996;82:137-46.
31. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, et al. Prothrombin fragment 1+2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1183-8.
32. Heits F, Stahl M, Ludwig D, et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19:757-60.
33. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:58-64.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations – United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:401-4.
35. Faye AS, Hung KW, Cheng K, et al. Minor hematochezia decreases use of venous thromboembolism prophylaxis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;26(9):1394-400. DOI:10.1093/ibd/izz269; PMID: 31689354
36. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):953-62. DOI:10.1111/apt.1229
37. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2272-80. DOI:10.1111/j.15720241.2008.02052.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование

Э.П. Яковенко^{✉1}, Т.В. Строкова¹, А.Н. Иванов¹, А.В. Яковенко¹, И.З. Гиева², М.А. Алдиярова³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

³НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Обоснование. В лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) ведущая роль принадлежит нормализации состава кишечного микробиома, нарушения которого ассоциированы с перенесенными кишечными инфекциями.

Цель. Изучить эффективность препарата Бифиформ в лечении ПИ-СРК.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование были включены 62 пациента с ПИ-СРК. Диагноз подтвержден результатами клинического, лабораторного и эндоскопического исследований кишечника и соответствовал диагностическим критериям СРК Римского консенсуса IV. В зависимости от проводимой терапии пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты основной группы получали спазмолитик (мебеверин 200 мг 2 раза в день или тримебутин 200 мг 3 раза в день 4 нед), антибиотик (рифаксимин 400 мг 3 раза в день или нифуроксазид 400 мг 2 раза в день 1 нед), препарат для нормализации консистенции кала (диоктаэдрический смектит или макрогол 4000) и Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день 2 нед. Пациентам контрольной группы проводилась аналогичная терапия без включения препарата Бифиформ. Оценка эффективности лечения выполнялась после окончания курсовой терапии и через 6 мес после ее завершения.

Результаты. У всех включенных в исследование пациентов с ПИ-СРК имелись абдоминальные боли, метеоризм и болезненность при пальпации по ходу кишечника, у большинства – диарея. Нарушения кишечной микробиоты выявлены у 77,4% больных, при этом избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 72,6%, нарушения толстокишечного микробиоценоза с наличием условно-патогенных бактерий – у 62,9%. У значительной части больных наблюдалось сочетание тонко- и толстокишечного дисбактериоза. При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки у всех обнаружены признаки воспаления низкой степени активности. У 62,2% пациентов с толстокишечным дисбактериозом имелось умеренное повышение уровня фекального кальпротектина. К окончанию курсовой терапии в основной группе, получавшей Бифиформ, у большинства отмечены выраженная положительная динамика клинических проявлений заболевания, восстановление нормального состава кишечной микробиоты и нормализация содержания фекального кальпротектина. К окончанию курсового лечения и через 6 мес после его прекращения хороший результат значительно чаще наблюдался у больных, получавших Бифиформ.

Заключение. Включение в комплексную терапию ПИ-СРК лекарственного препарата Бифиформ существенно повышает ее эффективность как в купировании клинических проявлений заболевания, так и в восстановлении нормального состава кишечного микробиома и снижении воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. У большинства пациентов, получавших Бифиформ, достигнутая к окончанию курсового лечения ремиссия заболевания сохранялась и через 6 мес после его окончания.

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, микробиом кишечника, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, водородный дыхательный тест с лактулозой, кальпротектин, Бифиформ

Для цитирования: Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Гиева И.З., Алдиярова М.А. Эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, в терапии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(2):180–187. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201368

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Яковенко Эмилия Прохоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(903)292-95-69; e-mail: kavgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Строкова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0762-0873

Иванов Александр Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3169-6595

Яковенко Андрей Владиславович – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и диетологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8120-1303

Гиева Ирина Заурбековна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО СОГМА. ORCID: 0000-0001-6276-4725

Алдиярова Малика Абдулжапаровна – канд. мед. наук, зав. каф. преподавания внутренних болезней НУО КРМУ. ORCID: 0000-0003-2793-2089

✉**Emiliya P. Yakovenko.** E-mail: kavgastro@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1080-0004

Tatiana V. Stroкова. ORCID: 0000-0002-0762-0873

Alexander N. Ivanov. ORCID: 0000-0002-3169-6595

Andrei V. Iakovenko. ORCID: 0000-0001-8120-1303

Irina Z. Gieva. ORCID: 0000-0001-6276-4725

Malika A. Aldiyarova. ORCID: 0000-0003-2793-2089

The effectiveness of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68 in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome. Prospective randomized comparative study

Emiliya P. Yakovenko^{✉1}, Tatiana V. Strokova¹, Alexander N. Ivanov¹, Andrei V. Iakovenko¹, Irina Z. Gioeva², Malika A. Aldiyarova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

³Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

Abstract

Background. In the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS), the leading role belongs to the normalization of the composition of the intestinal microbiome, the disturbances of which are associated with previous intestinal infections.

Aim. To study the effectiveness of the drug Bifiform in the treatment of PI-IBS.

Materials and methods. An open, prospective, comparative, randomized study included 62 patients with PI-IBS. The diagnosis was confirmed by the results of clinical, laboratory and endoscopic examination of the intestine and met the diagnostic criteria for IBS of the Rome Consensus IV. The patients were randomized into 2 groups depending on the therapy. The patients of the main group received an antispasmodic drug (mebeverin 200 mg 2 times a day or trimebutin 200 mg 3 times a day for 4 weeks), an antibiotic (rifaximin 400 mg 3 times a day or nifuroxazide 400 mg 2 once a day for 1 week), a drug that normalizes the consistency of feces (dioctahedral smectite or macrogol 4000) and Bifiform 2 capsules 2 times a day for 2 weeks. For patients of control group similar therapy was performed without the Bifiform. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out at the end of the course of therapy and 6 months after its termination.

Results. All included patients with PI-IBS had abdominal pain, flatulence and tenderness to palpation along the bowel, most of them had diarrhea. Disorders of the intestinal microbiota were detected in 77.4% of patients, while excessive bacterial growth in the small intestine occurred in 72.6%, disorders of the colon microbiocenosis with the presence of opportunistic bacteria – in 62.9% of patients. A significant part of the patients had a combination of small and large intestinal dysbiosis. Histological examination of the colon mucosa showed signs of low degree of inflammation activity in all patients. The moderate increase in the level of fecal calprotectin was found in 62.2% of patients with colonic dysbiosis. The majority of patients in the main group showed a pronounced positive dynamics of clinical manifestations of the disease, restoration of the normal composition of the intestinal microbiota and normalization of the content of fecal calprotectin at the end of the course therapy. The good result was observed much more often in the main group at the end of the course of treatment and 6 months after its termination.

Conclusion. The inclusion of Bifiform in the complex therapy of PI-IBS significantly increases its effectiveness both in arresting the clinical manifestations of the disease, and in restoring the normal composition of the intestinal microbiome and reducing the inflammatory process in the intestinal mucosa. In the majority of patients receiving Bifiform, the remission of the disease achieved at the end of the course of treatment and persisted even 6 months after its termination.

Keywords: post-infectious irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, bacterial overgrowth in the small intestine, hydrogen breath test with lactulose, calprotectin, Bifiform

For citation: Yakovenko EP, Strokova TV, Ivanov AN, Iakovenko AV, Gioeva IZ, Aldiyarova MA. The effectiveness of a probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68 in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome. Prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2022;94(2):180–187. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201368

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание, при котором наличие симптомов кишечной диспепсии не имеет связи со структурными изменениями кишечной стенки, заболеваниями других органов пищеварения, а также органов и систем, при которых нарушаются функции кишечника. Распространенность СРК в мире составляет от 9 до 23% с преобладанием женщин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст (24–41 год) [1].

В 2016 г. представлены обновленные критерии диагностики СРК (Римские критерии IV), которые включают наличие рецидивирующей абдоминальной боли не реже 1 дня в неделю на протяжении последних 3 мес с общей продолжительностью симптомов более 6 мес до постановки диагноза, ассоциированной с 2 и более симптомами: наличием связи боли с актом дефекации, изменением частоты стула (менее 3 раз в неделю при запорах или более 3 раз в день при диарее), изменением формы кала (твердый или бобовидный при запорах, разжиженный или водянистый при поносах). Симптомами, подтверждающими диагноз, но не относящимися к диагностическим критериям СРК, являются натуживание на всем протяжении акта дефекации или безотлагательность акта дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, наличие слизи в кале, метеоризм. Согласно Римским кри-

териям IV в зависимости от нарушений формы кала выделяются следующие типы СРК: СРК с запором, СРК с диареей, СРК смешанного типа, СРК неклассифицированный [2].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология СРК остается неизвестной. Согласно ранним представлениям о патогенезе СРК большая роль в развитии заболевания отводилась психосоциальным расстройствам с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленным или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия. В последнее время накопилось большое количество данных о роли нарушения кишечной микробиоты в формировании СРК. В первую очередь это касается больных, у которых симптомы заболевания, свойственные СРК, развились после перенесенных острых кишечных инфекций, что позволило выделить особый фенотип заболевания – постинфекционный СРК (ПИ-СРК). Считается, что постинфекционный СРК (ПИ-СРК) формируется примерно у 5–32% пациентов после перенесенных ОКИ [3].

К основным факторам риска развития ПИ-СРК относятся женский пол, молодой возраст, психологические дистрессы до или в течение инфекционного гастроэнтерита, тяжесть энтерита [4]. Среди всех случаев СРК доля ПИ-СРК составляет 5–25%. Согласно современным представлениям

патогенез ПИ-СРК является многофакторным, включая генетическую предрасположенность, диетические непереносимости, изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе формирование избыточного бактериального роста в тонкой кишке, повышенную проницаемость слизистой оболочки (СО) кишечника для бактерий и других факторов агрессии, активацию иммунной системы кишечника с развитием воспаления низкой степени активности, продукцию провоспалительных цитокинов, ответственных за развитие висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений кишечника, нарушение функционирования оси «кишечник–мозг» [5, 6].

В лечении больных СРК традиционно используются диета, увеличение физической активности, препараты, нормализующие моторику кишечника, восстанавливающие консистенцию кала и частоту актов дефекации [7, 8]. Согласно современным рекомендациям по лечению СРК для купирования болевого синдрома и моторных нарушений используются спазмолитики (тримебутина малеат, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин). Дополнительно при СРК с диареей назначаются лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики, при СРК с запором – слабительные, увеличивающие объем каловых масс (препараты оболочки семян подорожника), осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза), по требованию – слабительные, стимулирующие моторику кишки [9, 10].

Признание ведущей роли дисбиотических изменений в развитии ПИ-СРК, коррекция состава кишечной микробиоты с использованием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков в настоящее время стали рассматриваться как основной патогенетический метод терапии у данных пациентов [11–13]. Результаты исследований по оценке эффективности назначения пробиотиков при СРК противоречивы, что может быть связано с методологическими особенностями изучения пробиотиков и в первую очередь с составом использованного пробиотика и продолжительностью его приема, а также отсутствием учета фенотипа СРК [14].

Изложенное послужило поводом для проведения данного клинического исследования по изучению влияния пробиотика Бифиформ, содержащего 2 штамма нормальных кишечных бактерий *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, на клинические проявления и продолжительность ремиссии ПИ-СРК.

Цель исследования – определить целесообразность назначения и эффективность препарата Бифиформ в лечении ПИ-СРК.

Задача – изучить динамику абдоминального болевого синдрома и диспепсических нарушений, а также состава кишечной микробиоты в процессе лечения препаратом Бифиформ.

Материалы и методы

В течение 2018–2020 гг. в исследование эффективности и безопасности назначения препарата Бифиформ были включены 62 пациента в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 46,7 года) с подтвержденным диагнозом ПИ-СРК, из них женщин – 47 (75,8%) и мужчин – 15 (24,2%). Продолжительность заболевания к моменту включения в исследование составила $10,7 \pm 3,2$ года. У всех пациентов в анамнезе были документированные ОКИ, которые предшествовали развитию СРК.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие клинических симптомов, характерных для СРК, манифестация которого произошла после пере-

несенной ОКИ не менее чем за 12 мес, предшествующих данному исследованию;

- отсутствие при эндоскопическом исследовании структурных изменений СО толстой кишки, за исключением дивертикулов;
- наличие лабораторных тестов (клинический и биохимический анализы крови, С-реактивный белок, эндомизимальные антитела, гормоны щитовидной железы), соответствующих референсным значениям;
- наличие отрицательного теста на беременность до включения в исследование и в процессе его проведения;
- подписание больным информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

- наличие заболеваний ЖКТ со структурными изменениями в органах, требующих специального этиологического и/или патогенетического лечения;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антисекреторных и антибактериальных средств, препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника и иммуномодуляторов более чем 5 дней в течение 12 нед, предшествующих исследованию;
- наличие нарушений функции щитовидной железы;
- выявление опухолевых процессов любой локализации;
- тяжелое состояние больного, не позволяющее проведение эндоскопического и морфологического исследований СО ЖКТ;
- беременность, лактация.

При анализе клинических проявлений заболевания нами определялась частота выявления таких симптомов, как абдоминальные боли, диарея, запоры, метеоризм. Степень выраженности болевого синдрома определялась с помощью балльной системы и оценивалась как:

- легкая (1 балл), если он не нарушал активности больного и не требовал приема лекарств;
- средняя (2 балла), если он не нарушал активности больного, но требовал «самопомощи» (прием лекарств, изменение ритма приема и качества пищи и др.);
- тяжелая (3 балла), если он нарушал активность больного и для его купирования требовалась врачебная помощь.

Наличие признаков депрессии, тревоги и других нарушений центральной нервной системы, требующих медикаментозной коррекции, устанавливалось с использованием опросника, предложенного A. Zigmond, R. Snaith [15].

Всем пациентам проведены клинический анализ крови и общий анализ мочи, исследованы биохимические показатели, включающие определение общего билирубина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы, креатинина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, С-реактивного белка, а также функциональное состояние щитовидной железы и наличие антител к эндомизию.

Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводился водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой по стандартной методике с использованием портативного газового анализатора EC 60 Gastrolayzer (Великобритания). Избыточный бактериальный рост считался доказанным при содержании H_2 в выдыхаемом воздухе свыше 20 ppm [16]. Состояние толстокишечного микробиома оценивалось по результатам бактериологического исследования кала, проводимого по методике, разработанной ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», и/или по содержанию в кале метаболитов кишечных бактерий – летучих жирных кислот [17]. На основании данных

Таблица 1. Динамика клинических симптомов к окончанию лечения у больных основной и контрольной групп
Table 1. Dynamics of clinical symptoms by the end of treatment in patients of the main and control groups

Признаки	Число больных с наличием признака в группе			
	основная (n=30)		контрольная (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Номер графы	1	2	3	4
Абдоминальные боли, n (%)	30 (100)	4 (13,3) ^{1,4}	32 (100)	12 (37,5) ^{2,3}
Отсутствие абдоминальных болей, n (%)	0 (0)	26 (86,7) ^{1,4}	0 (0)	20 (62,5) ^{2,3}
Выраженность болевого синдрома, баллы	2,3±0,5	1,1±0,21	2,3±0,8	1,05±0,33
Метеоризм, n (%)	30 (100)	4 (13,3) ^{1,4}	32 (100)	14 (43,8) ^{2,3}
Частота актов дефекации в неделю, M±m	35,9±6,3	11,3±5,4 ¹	32,8±5,1	28,4±3,7 ²
Неоформленный или водянистый кал, n (%)	26 (86,7)	2 (6,7) ^{1,4}	27 (84,4)	9 (28,1) ^{2,3}
Оформленный кал, n (%)	0 (0)	27 (90) ^{1,4}	0 (0)	21 (65,6) ^{2,3}
Твердый кал, n (%)	4 (13,3)	1 (3,3) ¹	5 (15,6)	2 (6,3)
Примесь слизи в кале, n (%)	12 (40)	2 (6,7) ¹	14 (43,8)	6 (18,8) ³
Пальпаторная болезненность по ходу кишечника, n (%)	30 (100)	6 (20) ^{1,4}	32 (100)	14 (43,8) ^{2,3}

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: верхний индекс указывает номер графы, с показателями которой имеются достоверные различия ($p < 0,05$).

исследований нами определены пациенты с наличием и отсутствием дисбиотических нарушений.

У 37 лиц (18 из основной и 19 контрольной группы) исследован уровень фекального кальпротектина до и по окончании лечения. В зависимости от значений данного показателя выделяются следующие уровни: нормальный – 50 мкг/мл и ниже, умеренно повышенный – более 50–200 мкг/мл и высокий – более 200 мкг/мл [18].

Всем больным проведена колоноскопия с биопсией СО в ректосигмоидальной зоне. По показаниям пациентам осуществлялись эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с дуоденальной биопсией, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости. При морфологическом исследовании СО двенадцатиперстной кишки исключалась глютенная энтеропатия, сигмовидной и прямой кишки – лимфоцитарный колит с использованием стандартных гистологических методик.

В зависимости от проводимого лечения больные рандомизированы в 2 группы: основную, в которую вошли 30 пациентов (21 женщина, 9 мужчин, средний возраст – 45,9 года, продолжительность заболевания – 10,1 года), и контрольную, которую составили 32 пациента (26 женщин, 6 мужчин, средний возраст 47,2 года, продолжительность заболевания 10,9 года). Пациентам обеих групп назначена стандартная терапия согласно отечественным рекомендациям по ведению пациентов с СРК. Всем пациентам назначались спазмолитик (мебеверин 200 мг 2 раза в день или тримебутин 200 мг 3 раза в день 4 нед) и кишечный антисептик (рифаксимин 400 мг 3 раза в день или нифуроксазид 400 мг 2 раза в день 1 нед). При СРК с диареей дополнительно в комплекс лечения включался адсорбент (сметит диоктаэдрический в индивидуально подобранной дозе и продолжительности приема), при СРК с запором – препарат, восстанавливающий нормальную консистенцию кала и частоту актов дефекации (макрогол 4000 в индивидуально подобранной дозировке) [9]. Пациентам основной группы после окончания приема антибиотика на 15 дней назначался Бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день через 30 мин после завтрака и ужина.

Обследование пациентов проводилось до начала лечения, непосредственно после окончания и через 6 мес после его завершения. При оценке эффективности терапии учитывалась динамика субъективных проявлений заболевания и пальпаторной болезненности и выделялись:

- хороший результат (полная ремиссия) – купирование всех симптомов;
- удовлетворительный результат (частичная ремиссия) – сохранение ряда симптомов заболевания, но уменьшение степени их выраженности;
- неудовлетворительный результат (отсутствие ремиссии) – симптомы без существенной динамики.

При статистической обработке результатов для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных – критерий χ^2 . Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии у всех пациентов основной и контрольной группы имелись абдоминальные боли с выраженностью болевого синдрома свыше 2 баллов, метеоризм и болезненность при пальпации по ходу кишечника. Диарея выявлялась у 86,7 и 84,4%, запоры – у 13,3 и 15,6% со средней частотой актов дефекации в неделю 35,9±6,3 и 32,8±5,1, метеоризм – у 90 и 87,5%, наличие слизи в кале – у 40 и 43,8% пациентов основной и контрольной группы соответственно. У всех больных отсутствовали симптомы депрессии, требующие консультации психиатра и приема соответствующих лекарственных препаратов. При сравнении результатов лечения исследуемых групп оказалось, что к окончанию терапии в основной группе выявлено достоверное снижение частоты возникновения абдоминальных болей, метеоризма, пальпаторной болезненности и значительно чаще наблюдалась нормализация консистенции кала (табл. 1).

Состояние кишечного микробиоценоза и его динамика в процессе терапии в группах сравнения представлены в табл. 2.

До начала терапии сочетанные нарушения состава тонко- и толстокишечной микробиоты определялись с

Таблица 2. Состав кишечного микробиоценоза на фоне проводимой терапии в группах сравнения**Table 2. The composition of the intestinal microbiocenosis against the background of ongoing therapy in the comparison groups**

Признаки	Число больных в группах							
	основная (n=30)				контрольная (n=32)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3		4	
Наличие условно-патогенных бактерий в кале	18	60	41	13,3	21	65,6	14	43,8
Наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке	21	70	71	23,3	24	75	83	25
Всего с наличием нарушений микробиоценоза	23	76,7	81	26,7	25	78,1	18	56,3
Всего с наличием нормального микробиоценоза	7	23,3	221	73,3	7	21,9	14	43,8

Таблица 3. Содержание фекального кальпротектина в группах сравнения**Table 3. The content of fecal calprotectin in the comparison groups**

Фекальный кальпротектин	Группы пациентов			
	основная (n=18)		контрольная (n=19)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Номер графы	1	2	3	4
Среднее содержание, мкг/г ($M \pm m$)	87,3 $\pm$ 12,2	49,7 $\pm$ 5,1 ¹	91,1 $\pm$ 11,3	50,7 $\pm$ 9,8 ³
Число пациентов с уровнем ≤ 50 мкг/г (n/%)	7/38,9	15/83,3 ¹	12/63,2	15/78,9
Число пациентов с уровнем 50–200 мкг/г (n/%)	11/61,1	3/16,7 ¹	7/36,8	4/21,1

одинаковой частотой: у 76,7% больных основной и 78,1% контрольной группы. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке выявлен у 70 и 75%, нарушения толстокишечного микробиоценоза – у 60 и 65,5% пациентов основной и контрольной группы соответственно. К окончанию терапии частота обнаружения избыточного бактериального роста в тонкой кишке снизилась с 70 до 23,3% ($p < 0,05$) и с 75 до 25% ($p < 0,05$) у пациентов основной и контрольной группы соответственно. При анализе толстокишечного дисбактериоза выявлена положительная динамика только у пациентов основной группы. Так, содержание условно-патогенных бактерий в кале обнаружено в основной группе у 60 и 13,3% ($p < 0,05$), в контрольной – у 65,6 и 43,8% ($p > 0,05$) пациентов до и после лечения соответственно. В целом к окончанию лечения у 73,3% больных основной группы нарушения в составе кишечного микробиома отсутствовали. В контрольной группе число пациентов с нормальным биоценозом также возросло с 21,9 до 43,8%, но не достигло статистически значимых различий.

При включении в исследование умеренное повышение уровня фекального кальпротектина (>50 – ≤ 200 мкг/г) определялось у 23 (62,2%) из 37 обследованных: у 11 (61,1%) из 18 пациентов основной и 12 (63,2%) из 19 контрольной группы со средним содержанием 87,3 $\pm$ 12,2 и 91,1 $\pm$ 11,3 мкг/г соответственно. По окончании терапии содержание кальпротектина существенно снизилось в обеих группах, увеличилось число пациентов с нормальным уровнем фекального кальпротектина (≤ 50 мкг/г), однако в контрольной группе этот рост не достигал уровня статистической значимости (табл. 3).

При морфологическом исследовании СО ректосигмоидальной зоны у всех больных обнаружена лимфоидная инфильтрация собственной пластинки без увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов, свидетельствую-

щая о хроническом воспалении. У 16 (53%) пациентов основной и 7 (21,9%) контрольной группы в инфильтратах присутствовали полиморфно-ядерные лейкоциты, преимущественно нейтрофилы, как признак активности воспалительного процесса. У всех пациентов с указанными изменениями при исследовании кала выявлялись увеличение условно-патогенных бактерий и повышение уровня фекального кальпротектина.

Результаты клинического анализа крови и мочи, а также биохимических исследований у всех больных до лечения и по окончании терапии соответствовали нормальным значениям.

Препараты хорошо переносились пациентами, нежелательных явлений и существенных побочных эффектов не зарегистрировано.

При оценке эффективности лечения оказалось, что к окончанию курсовой терапии хороший результат чаще выявлялся у пациентов основной группы (70%) в сравнении с контрольной (50%), однако эти различия не достигали уровня статистической достоверности. Удовлетворительный и неудовлетворительный результаты терапии с одинаковой частотой имели место у пациентов основной и контрольной групп.

При анализе эффективности лечения через 6 мес после прекращения курсовой терапии оказалось, что хороший эффект сохранялся у 64,7% пациентов основной группы, а это в 2 раза выше, чем в контрольной, неудовлетворительный результат значительно чаще имел место у пациентов контрольной группы (табл. 4).

Обсуждение

Целью проведенного исследования стало изучение эффективности препарата Бифиформ в лечении больных ПИ-СРК – одного из наиболее распространенных

Таблица 4. Эффективность терапии ПИ-СРК в сравниваемых группах

Table 4. Efficacy of therapy for post-infectious irritable bowel syndrome in compared groups

Группы больных	Результат терапии					
	хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>После окончания курсовой терапии</i>						
Основная (<i>n</i> =30)	21	70	6	20	3	10
Контрольная (<i>n</i> =32)	16	50	12	37,5	4	12,5
<i>p</i>	>0,05		>0,05		>0,05	
<i>Через 6 мес после окончания курсовой терапии</i>						
Основная (<i>n</i> =28)	18	64,3	3	10,7	7	25
Контрольная (<i>n</i> =27)	7	25,9	6	22,2	14	51,9
<i>p</i>	<0,05		>0,05		<0,05	

фенотипов СРК, в патогенезе которого ведущую роль играют нарушение кишечной микробиоты, повышенная проницаемость СО кишки, наличие воспаления низкой степени активности, с которыми связаны моторные нарушения и висцеральная гиперчувствительность [19].

ПИ-СРК имеет ряд отличительных клинических и патогенетических признаков, требующих дифференцированного подхода к терапии данного заболевания. Так, анализ демографических данных у 62 пациентов с ПИ-СРК, включенных в исследование, продемонстрировал преобладание женщин (75,8%), пациентов с диареей (85,5%) и отсутствие функциональных расстройств центральной нервной системы, требующих медикаментозной коррекции.

В данной работе с использованием современных методов исследования, включая водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой, бактериологическое исследование кала и/или исследование в кале метаболитов кишечных бактерий, изучено состояние тонко- и толстокишечного микробиоценоза. Показано, что нарушения кишечной микробиоты выявлены у 77,4% пациентов, при этом избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 72,6%, нарушения толстокишечного микробиоценоза с наличием условно-патогенных бактерий – у 62,9% пациентов. У значительной части больных (53,2%) отмечалось сочетание тонко- и толстокишечного дисбактериоза. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующей, что частота выявления нарушений кишечного микробиома и в частности избыточного бактериального роста в тонкой кишке при СРК широко варьирует и составляет от 46 до 87% [20]. Следует отметить, что в нашем исследовании изучалось состояние кишечного микробиома только при ПИ-СРК, тогда как в исследования других авторов включались пациенты с СРК независимо от его фенотипа.

Проведенное морфологическое исследование СО ректосигмоидальной зоны выявило у всех пациентов лимфоидную инфильтрацию и у ряда из них – в сочетании с полиморфно-ядерной (преимущественно нейтрофильной) инфильтрацией СО, что совпадает с литературными данными о наличии у пациентов с ПИ-СРК признаков длительно сохраняющегося после перенесенной ОКИ хронического воспаления в СО кишечника [4].

Для выявления воспаления в СО кишечника помимо морфологического исследования нами использован метод определения фекального кальпротектина (растворимого белка цитоплазмы нейтрофилов человека), концентрация которого в кале коррелирует с интенсивностью нейтро-

фильной инфильтрации СО кишечника, что позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера воспаления [21]. Умеренное повышение уровня фекального кальпротектина обнаружено у 62,2% пациентов. При этом у всех из них выявлены толстокишечный дисбактериоз и наличие при гистологическом исследовании СО толстой кишки лимфоидной и полиморфно-ядерной инфильтрации. Таким образом, умеренное увеличение уровня кальпротектина у пациентов с ПИ-СРК может быть косвенным признаком воспаления в СО кишечника, ассоциированного с дисбактериозом.

В лечении ПИ-СРК ведущая роль отводится нормализации состава кишечной микробиоты с использованием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков. Основными показаниями для назначения антибиотиков является наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке и условно-патогенных штаммов в кишечном микробиоме [11, 12, 22]. Назначение при ПИ-СРК пробиотиков приводит к увеличению количества нормальных кишечных бактерий, что может предупредить рост патогенных и условно-патогенных бактерий и купировать симптомы заболевания [17, 23]. В то же время имеются данные, что некоторые пробиотические микроорганизмы могут вызывать оппортунистические инфекции, усиление аллергической сенсibilизации и рост заболеваемости аутоиммунными расстройствами, приводить к нарушению микробиологического баланса, изменять экспрессию генов, вызывать передачу генов устойчивости к антибиотикам и вирулентности, нарушать целостность эпигенома и генома и приводить к хромосомным повреждениям ДНК, а также активировать сигнальные пути, связанные с онкологическими и другими хроническими заболеваниями, что заставляет клиницистов ответственно подходить к выбору пробиотика [24].

В нашем исследовании всем пациентам помимо общепринятой терапии, направленной на купирование симптомов заболевания (спазмолитики, препараты, нормализующие консистенцию кала и частоту стула), на 7 дней назначались невоспалительные антибиотикотки – рифаксимин или нифуроксазид в стандартных дозах и по окончании антибактериальной терапии больным основной группы – пробиотик Бифиформ, зарегистрированный как лекарственный препарат, содержащий безопасные пробиотические бактерии *B. longum* BB-46, 10⁷ КОЕ и *E. faecium* ENCfa-68, 10⁷ КОЕ. Согласно инструкции препарат оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Терапевтический эффект

Бифидоформа 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, включая активацию синтеза иммуноглобулина А, индукция синтеза эндогенного интерферона и др. [25].

Результаты исследования показали, что включение в комплексную терапию пациентов с ПИ-СРК Бифидоформа оказало положительный эффект на динамику клинических проявлений заболевания. К окончанию лечения у больных основной группы значительно чаще купировались абдоминальные боли, метеоризм, диарея. Проводимая терапия у пациентов основной и контрольной группы оказалась эффективной в нормализации тонкокишечной микробиоты, в то время как восстановление толстокишечного биоценоза наблюдалось только у больных, получавших Бифидоформ. Таким образом, полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о том, что в лечении избыточного бактериального роста в тонкой кишке ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам [26, 27], в то время как для нормализации толстокишечного дисбактериоза необходимо использовать пробиотики, и в частности Бифидоформ. К окончанию терапии в основной группе, получавшей дополнительно Бифидоформ, наблюдалось увеличение пациентов с нормальным уровнем кальпротектина, что является косвенным признаком разрешения воспаления в СО кишечника [21].

По завершении курса лечения хороший результат зафиксирован у 70 и 50% пациентов основной и контрольной группы соответственно. Достижение клинической ремиссии заболевания ассоциировалось с нормализацией состава фекальной микробиоты, исчезновением избыточного бактериального роста в тонкой кишке и, что особенно важно с нашей точки зрения, с разрешением активного воспаления у значительной части пациентов, получавших Бифидоформ. Обращает на себя внимание и тот факт, что через 6 мес после окончания лечения хороший результат значительно чаще сохранялся у пациентов основной группы, применявших Бифидоформ. Полученные нами результаты исследования позволяют предположить, что ПИ-СРК является одним из разновидностей микроскопического колита и/или энтерита, что обусловлено дисбиотическими процессами в

кишечнике и требует проведения лечебных мероприятий, направленных в первую очередь на нормализацию кишечной микробиоты.

Заключение

Таким образом, у большинства больных с ПИ-СРК выявляются нарушения состава кишечной микробиоты, морфологические признаки хронического воспаления СО кишечника низкой степени активности. Включение в стандартную терапию ПИ-СРК препарата Бифидоформ существенно повысило ее эффективность в купировании клинических проявлений, восстановлении нормального состава кишечных бактерий и нормализации содержания фекального кальпротектина, косвенно свидетельствующего о разрешении активного воспаления у значительной части больных. У большинства пациентов, получавших Бифидоформ, достигнутая к окончанию лечения ремиссия заболевания сохранялась в течение 6 мес последующего наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОКИ – острая кишечная инфекция

ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СО – слизистая оболочка

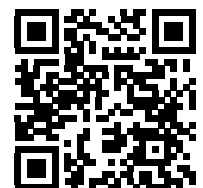
СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(16):S16-S27. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
3. Гаус О.В., Ливзан М.А. Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;16:108-13 [Gaus OV, Livzan MA. Post-infectious IBS: a new look at an old problem. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;16:108-13 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113
4. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.011
5. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108. DOI:10.1053/j.gastro.2019.03.049
6. Vivinus-Nebot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63:744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
7. Куваев Р.О., Яковенко Э.П., Никонов Е.Л., и др. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения. *Вопросы питания*. 2020;6:38-47 [Kuvaev RO, Yakovenko EP, Nikonov EL, et al. Low Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP) diet in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: basic principles and

- methodology. *Voprosy pitania*. 2020;89(6):38-47 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10077
8. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2011;13(1):69-73 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, et al. The role of motor disorders in the mechanisms formation of clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) and ibs-like disorders. Therapy questions. *Consilium Medicum*. 2011;13(1):69-73 (in Russian)].
 9. 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 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)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
 10. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193-217. DOI:10.1007/s00535-020-01746-z
 11. Ардатская М.Д. Рациональная антибиотикотерапия синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Медицинский альманах*. 2017;1:57-8 [Ardatskaya MD. Rational antibiotic therapy for bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. *Medical Almanac*. 2017;1:57-8 (in Russian)].
 12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., и др. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метабитики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке. *Трудный пациент*. 2018;4(16):16-22 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Ivanov AN, et al. Antibiotics, prebiotics, probiotics, metabiotics for bacterial overgrowth in the small intestine. *Difficult Patient*. 2018;4(16):16-22 (in Russian)].
 13. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):28-35. DOI:10.1038/ajg.2011.355
 14. Ford AC, Harris LA, Jacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60. DOI:10.1111/apt.15001
 15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 16. Dukowicz AC, Lacy BE, Leyne GM. Small intestinal Bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(2):112-22.
 17. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.М., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13-50 [Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive. Diagnosis and treatment correction *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;117(5):13-50 (in Russian)].
 18. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Чашкова Е.Ю., и др. Фекальный кальпротектин и микробиота кишечника. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):145-9 [Gorokhova VG, Kuznetsova EE, Chashkova EY, et al. Fecal calprotectin and microbiota of the gut. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):145-9 (in Russian)]. DOI:10.12737/23003
 19. Vivinus-Ne'bot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63(5):744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
 20. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52(1):89-95.
 21. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, et al. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1646-51. DOI:10.1016/j.dld.2019.07.002
 22. Pimentel M, Chang C, Chua KS, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014;59(6):1278-85. DOI:10.1007/s10620-014-3157-8
 23. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3072-84. DOI:10.3748/wjg.v21.i10.3072
 24. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2006;2(8):151-71 [Andreeva IV. Potential for the use of probiotics in clinical medicine. *Klin. microbiol. antimicrob. chimiother*. 2006;2(8):151-71 (in Russian)].
 25. Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., и др. Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCf-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):916-22 [Yakovenko EP, Strokova TV, Yakovenko AV, et al. 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* ENCf-68. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):916-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200996
 26. 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
 27. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2009;81(2):39-44 [Papfenov AI, Ruchkina IN, Ataullakhanov PI, et al. Postinfection irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2009;81(2):39-44 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Я.М. Вахрушев¹, А.П. Лукашевич^{✉1}, М.В. Ляпина²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Охарактеризовать особенности изменений полостной и пристеночной микробиоты тонкой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита в возрасте 18–60 лет. В верификации диагноза использовались ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы на анализаторе SONIX OP (Канада), данные теста FibroMax и эластография печени на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень активности стеатогепатита определялась по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу на анализаторе Huma Star 600 (Германия). Полостную микробиоту тонкой кишки оценивали с помощью анализатора «ЛактофаН2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия) посредством водородных дыхательных тестов с лактулозой. Пристеночную микробиоту тонкой кишки исследовали с помощью газового хроматографа Agilent 7890 с масс-селективным и плазменно-ионизационным детекторами (Agilent Technologies, США).

Результаты. У пациентов с НАЖБП при исследовании полостной энтеральной микробиоты выявлен синдром избыточного бактериального роста в 68,5% случаев, при этом он обусловлен у 48,6% пациентов нарушением функции илеоцекального клапана, у 21,7% – дефицитом расщепляющих лактулозу микроорганизмов и/или замедлением моторики пищеварительного тракта. При изучении пристеночной энтеральной микробиоты общая бактериальная нагрузка у пациентов с НАЖБП значимо ниже по сравнению с контрольной группой за счет снижения полезной микробиоты. При этом отмечено уменьшение всех нормальных бактериальных представителей – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. В содержании условно-патогенной микробиоты у пациентов с НАЖБП существенных изменений не выявлено.

Заключение. Синдром избыточного бактериального роста, установленный у пациентов с НАЖБП, ассоциируется со снижением полезной пристеночной энтеральной микробиоты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, пристеночная микробиота тонкой кишки, синдром избыточного бактериального роста

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2022;94(2):188–193. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201369

ORIGINAL ARTICLE

The study of abdominal and parietal enteric microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Yakov M. Vakhruшев¹, Anna P. Lukashevich^{✉1}, Mariia V. Lyapina²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

Aim. To characterize of the features of changes in the cavity and parietal microbiota of the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. Fifty four patients with NAFLD at the stage of steatosis and steatohepatitis at the age of 18–60 years were examined. The diagnosis was verified by ultrasound of the hepatobiliary system using a SONIX OP analyzer (Canada), FibroMax test data and liver elastography using an AIXPLORER apparatus (France). The degree of steatohepatitis activity was determined by biochemical blood tests for alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase on a Huma Star 600 analyzer (Germany). The cavity microbiota of the small intestine was evaluated using a Lactofan2 analyzer of the Association of Medicine and Analytics company (Russia) using hydrogen breath tests with lactulose. The parietal microbiota of the small intestine was examined using an Agilent 7890 gas chromatograph with mass-selective and plasma-ionization detectors (Agilent Technologies, USA).

Results. In the study of cavity enteric microbiota in patients with NAFLD, the syndrome of excessive bacterial growth was detected in 68.5% of cases, while it was caused in 48.6% of patients by a violation of the function of the ileocecal valve, in 21.7% – by a deficiency of cleavage of lactulose microorganisms and/or slowing down the motility of the digestive tract. When studying the parietal enteric microbiota, the total bacterial load in patients with NAFLD was significantly lower compared with the control group due to a decrease in useful microbiota. At the same time, a decrease in all normal bacterial representatives – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Lactococcus*, *Eubacterium* and *Propionibacterium* – was noted. The content of opportunistic microbiota in patients with NAFLD did not reveal significant changes.

Conclusion. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with NAFLD is associated with a decrease in useful parietal enteric microbiota.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, parietal microbiota of the small intestine, the syndrome of excessive bacterial growth

For citation: Vakhruшев YaM, Lukashevich AP, Lyapina MV. The study of abdominal and parietal enteric microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):188–193. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201369

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лукашевич Анна Павловна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. Тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

✉ Anna P. Lukashevich. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических диффузных заболеваний печени [1, 2]. По последним литературным данным, 25% населения Земли страдают НАЖБП, при этом имеется тенденция к неуклонному росту заболеваемости [3–6].

В настоящее время в патогенезе НАЖБП определенная роль придается качественному и количественному нарушению состава кишечной микрофлоры. Любые изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки и повышением уровня эндотоксемии (липополисахарида – ЛПС, липотейхоевой кислоты, флагеллина) в portalной системе. В этом случае главным эндотоксиновым барьером становится печень, естественно, при этом возникают эндотоксиновые эффекты на печень. Хроническая эндотоксемия оказывает негативное влияние на гепатоциты, звездчатые клетки Ито, ямочные клетки и клетки Купфера, способствуя развитию стеатоза и воспаления печени [5, 7].

Между тем вопрос о патологических взаимосвязях печени и интестинальной микробиоты остается недостаточно изученным, не описаны особенности изменений полостной и пристеночной микробиоты при НАЖБП.

Цель исследования – характеристика особенностей изменений полостной и пристеночной микробиоты тонкой кишки у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование стали возраст 18–60 лет, НАЖБП на стадии стеатоза печени и стеатогепатита. Верификация диагноза осуществлялась при использовании ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на анализаторе SONIX OP (Канада). Исключение фиброза печени проводилось с помощью теста FibroMax (FM) и эластографии печени на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень активности стеатогепатита определялась по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу на анализаторе Huma Star 600 (Германия). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали заболевания печени другой этиологии (алиментарной, вирусной, аутоиммунной, лекарственной), гепатиты, фиброз и цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность и лактация, эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы), наличие опухолей любой локализации, психических расстройств, хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации, прием антибактериальных и слабительных препаратов в последние 4 нед до исследования.

Полостную микробиоту у пациентов с НАЖБП оценивали с помощью анализатора «ЛактофаН2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия) посредством водородных дыхательных тестов с лактулозой. Методика данного исследования состояла в том, что сначала определялось natoшак содержание водорода в выдыхаемом воздухе, далее пациент принимал внутрь 20 г лактулозы,

растворенной в 200 мл воды, после чего содержание водорода оценивалось вновь с интервалом в 20 мин в течение 100 мин, полученные результаты изображались графически. Увеличение концентрации водорода более чем на 10 ppm по сравнению с исходным значением ранее 60 мин исследования расценивалось как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [8]. Степень тяжести СИБР установлена на основании прироста концентрации водорода: прирост 10–50 ppm соответствовал 1-й степени, 50–100 ppm – 2-й степени, более 100 ppm – 3-й степени [2].

Состояние пристеночной микробиоты тонкой кишки изучали с помощью газового хроматографа Agilent 7890 с масс-селективным и плазменно-ионизационным детекторами (Agilent Technologies, США). Данный метод газовой хроматографии масс-спектрометрии позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови, характерных для тех или иных таксонов [9]. В ходе исследования определяется 58 различных микроорганизмов, результат представляет собой список исследуемых микроорганизмов, допустимых значений нормы и отклонений от нормы. На основании полученных результатов рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной энтеральной микробиоты – общая бактериальная нагрузка, полезная микробиота, условно-патогенная микробиота, анаэробы, аэробы, грибы, вирусы. Чувствительность метода – 10^4 – 10^5 клеток в пробе; селективность – до вида при наличии маркера.

Результаты исследования сопоставляли с данными контрольной группы, которая включала 25 человек в возрасте 18–60 лет без заболеваний пищеварительной системы.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение отличалось от нормального. В связи с наличием распределения, отличным от нормального, для подсчетов выбраны непараметрические методы. Данные исследования представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха (25 и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий (*p*) количественных величин между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование включены 54 пациента с НАЖБП, среди них стеатоз печени установлен у 38 (70,4%), стеатогепатит 1-й степени активности – у 16 (29,6%). Медиана возраста составила 50 лет (45; 55). Обследованы 39 (72,2%) женщин, 15 (27,8%) мужчин.

Помимо жалоб со стороны гепатобилиарной системы пациенты предъявляли жалобы, характерные для поражения тонкой кишки: боли в околопупочной области – 16 (29,6%), метеоризм – 22 (40,7%), запоры – 13 (24,1%),

Вахрушев Яков Максимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Ляпина Мария Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0002-9608-2746

Yakov M. Vakhrushev. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Mariia V. Lyapina. ORCID: 0000-0002-9608-2746

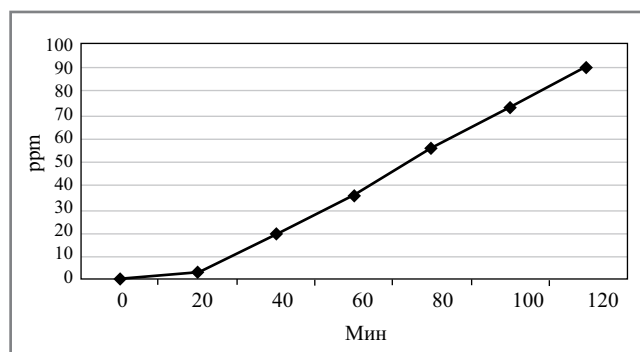


Рис. 1. СИБР с нарушением функции илеоцекального клапана.

Fig. 1. Bacterial overgrowth syndrome with dysfunction of the ileocecal valve.

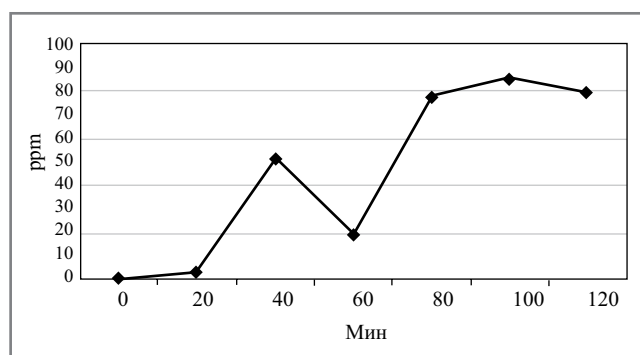


Рис. 2. СИБР с сохранением функции илеоцекального клапана.

Fig. 2. Bacterial overgrowth syndrome with preservation of ileocecal valve function.

поносы – 11 (20,4%), сочетание диареи и запоров – 6 (11,1%) пациентов соответственно. Многие (55,6%) пациенты жаловались на общую слабость, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи и слизистых оболочек, кровоточивость десен, судороги в мышцах, парестезии, частые стоматиты, что может свидетельствовать о гиповитаминозе и расстройствах трофики. При объективном исследовании выявлен налет на языке у 42 (77,8%), метеоризм – у 19 (35,2%), болезненность при пальпации живота в околопупочной области – у 19 (35,2%), в точке Поргеса – у 15 (27,8%) пациентов. При копрологическом исследовании отмечена стеаторея у 37 (68,5%), креаторея – у 14 (25,9%), амилорея – у 22 (40,7%) пациентов. Таким образом, у пациентов с НАЖБП присутствовали клинические проявления энтеральной дисфункции.

При исследовании полостной энтеральной микрофлоры у пациентов с НАЖБП выявлен СИБР в 37 (68,5%) случаях. На 40-й минуте исследования медиана концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП составила 19 ppm против 4 ppm у контрольной группы ($p=0,0019$), на 60-й минуте исследования – 35 ppm против 13 ppm ($p=0,048$). При графическом изображении СИБР отмечен непрерывный рост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (**рис. 1**) у 18 (48,6%) пациентов (нарушена функция илеоцекального клапана). Двухволновый рост концентрации водорода (**рис. 2**) установлен у 11 (29,7%) пациентов (сохранена функция илеоцекального клапана). Плоская кривая без роста концентрации водорода (**рис. 3**) отмечена у 8 (21,7%) пациентов (дефицит расщепляющих

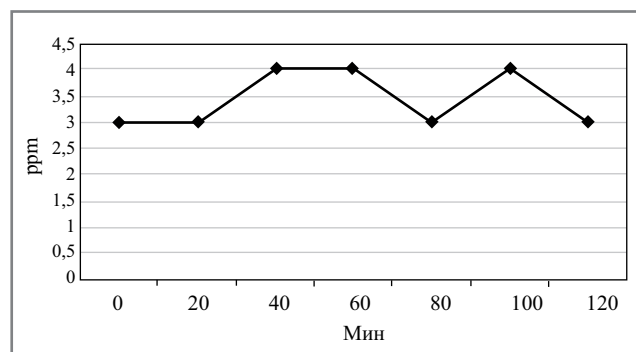


Рис. 3. Дефицит расщепляющих лактулозу микроорганизмов и/или замедленная моторика пищеварительного тракта.

Fig. 3. Deficiency of lactulose-degrading microorganisms and/or slow gastrointestinal motility.

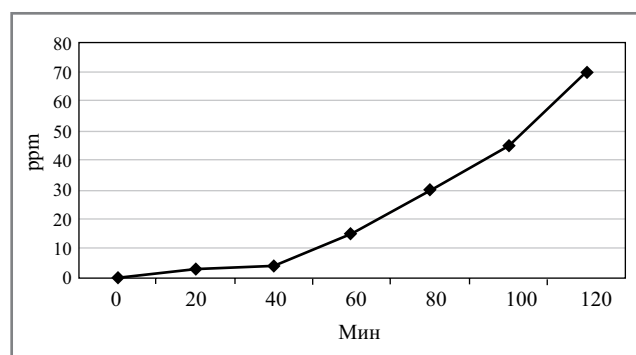


Рис. 4. Водородный дыхательный тест с лактулозой у контрольной группы.

Fig. 4. Hydrogen breath test with lactulose in the control group.

лактuloзу микроорганизмов и/или замедление моторики пищеварительного тракта). Водородный дыхательный тест у контрольной группы представлен на **рис. 4**. При оценке степени тяжести СИБР 1-й степени установлен у 19 (65,5%), 2-й степени – у 7 (24,1%), 3-й степени – у 3 (10,4%) пациентов соответственно.

Показатели пристеночной энтеральной микрофлоры – общая бактериальная нагрузка, полезная микрофлора, условно-патогенная микрофлора, анаэробы, аэробы, грибы, вирусы – у пациентов с НАЖБП и контрольной группы представлены в **табл. 1**. Общая бактериальная нагрузка у пациентов с НАЖБП значимо ниже по сравнению с контрольной группой, что обусловлено преимущественно снижением полезной микрофлоры в слизистой оболочке тонкой кишки. Содержание полезной микрофлоры у пациентов с НАЖБП ниже, чем у здоровых лиц, практически в 2 раза. При этом отмечено уменьшение всех нормальных представителей – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. Соотношение родов микроорганизмов также различное у здоровых лиц и пациентов с НАЖБП. У здоровых лиц существенно преобладали *Eubacterium*, содержание *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* + *Lactococcus* практически одинаковое, в меньшей степени представлены *Propionibacterium*. У пациентов с НАЖБП в структуре полезной микрофлоры преобладали *Lactobacillus* + *Lactococcus* и *Eubacterium* – их содержание относительно равное, несколько меньше выявлено *Propionibacterium*, и в минимальной степени представлены *Bifidobacterium*.

Таблица 1. Состояние пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП (кл/г×10⁵)**Table 1. State of parietal enteral microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease (c/g×10⁵)**

Микроорганизмы	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа		P
	Me	25–75-й процентиля	Me	25–75-й процентиля	
Общая бактериальная нагрузка	12 061	11 063–12 809	17 210	16 013–18 285	0,002
Полезная микробиота	5529	4386–6332	10 435	8910–11 145	0,002
<i>Bifidobacterium</i>	629,5	414–1228	1938	1830–2073	0,001
<i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i>	2191	1761–2438	2569	2123–2716	0,16
<i>Eubacterium</i>	2039,5	1443–3289	4562	3289–4612	0,003
<i>Propionibacterium</i>	866	650–1227	1034	877–1222	0,39
Условно-патогенная микробиота	6184	5627–7682	6740	5765–8560	0,58
<i>A. viscosus</i>	639	556–680	573	554–575	0,46
<i>C. ramosum</i>	2551	2180–4024	4093	2890–4978	0,21
<i>Nocardia</i>	543	462–849	451	430–381	0,14
<i>Ruminococcus</i>	611	360–842	343	279–363	0,12
<i>Staphylococcus</i>	432	372–480	368	341–391	0,31
Анаэробы	10 747	9746–11 267	16 228	15 167–17 095	0,001
Аэробы	1249	1106–1832	982	851–1190	0,07
Грибы	1218	1087–1849	1237	1078–1299	0,64
Вирусы	601	536–1586	631	630–867	0,75

В целом в содержании условно-патогенной микробиоты существенных отклонений у пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой не отмечено, хотя в ее структуре определенные различия констатированы. Среди всех представителей условно-патогенной микробиоты чаще всего обнаружены *Actinomyces viscosus*, *Clostridium ramosum*, *Nocardia*, *Ruminococcus* и *Staphylococcus*. В обеих группах существенно преобладали *C. ramosum*, но у здоровых лиц их содержание практически в 2 раза выше, чем у группы пациентов с НАЖБП. Количество *Ruminococcus* преобладало практически 2 раза у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Соотношение полезной энтеральной микробиоты к условно-патогенной у здоровых лиц представлено преобладанием практически вдвое резидентной микрофлоры, в то время как у пациентов с НАЖБП содержание условно-патогенной микробиоты превышает количество резидентной. Количество микроскопических грибов и вирусов примерно одинаковое у пациентов с НАЖБП и контрольной группы. При исследовании содержания анаэробов и аэробов в обеих группах существенно преобладали анаэробы. При этом у здоровых лиц количество анаэробов значимо выше, чем у пациентов с НАЖБП, практически в 2 раза. Содержание аэробов несколько преобладало у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у пациентов с НАЖБП выявлено выраженное снижение полезной микробиоты на фоне СИБР в тонкой кишке за счет преобладания условно-патогенной микробиоты.

Обсуждение

При обследовании пациентов с НАЖБП помимо жалоб со стороны гепатобилиарной системы отмечены клинические симптомы энтеральной дисфункции. Эти проявления могут быть обусловлены существенными нарушениями

полостной и пристеночной кишечной микробиоты, выявленными у обследованных пациентов.

Как отмечено выше, при изучении полостной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП выявлен СИБР в 68,5% случаев. Полученные нами результаты соответствуют имеющимся в литературе данным, согласно которым у пациентов с НАЖБП СИБР определяется чаще, чем в среднем в популяции, и варьируется в пределах 50–77,8% [2, 5, 10]. В настоящее время имеются сведения, что СИБР противостоят нормальная секреция соляной кислоты в желудке и ферменты желудочного сока, желчные кислоты, пропульсивная моторика тонкой кишки и наличие илеоцекального клапана [11–13]. В литературе описано, что время кишечного транзита снижено у 22% пациентов с НАЖБП [14]. В нашем исследовании по результатам водородного дыхательного теста кишечный транзит замедлен у 21,6% пациентов. Также существенную роль в развитии СИБР играет илеоцекальная недостаточность, так как при этом происходит рефлюкс фекальной флоры в подвздошную кишку [15]. У обследованных нами пациентов илеоцекальная недостаточность выявлена в 48,6% случаев. С другой стороны, СИБР тоже может оказывать воздействие на развитие НАЖБП посредством трех механизмов:

- 1) увеличение продукции этанола в просвете тонкой кишки;
- 2) нарушение метаболизма пищевого холина (требуется для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и печеночного экспорта липидов);
- 3) высвобождение ЛПС. И этанол, и ЛПС стимулируют воспалительную продукцию цитокинов через опосредованный транскрипционным фактором NF-κB механизм [5, 16].

Кишечная микробиота способна значительно нарушить энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, являющуюся важным звеном патогенеза НАЖБП. Усиленная деконъюгация связанных желчных кислот с образованием

их токсичных солей приводит к нарушению микроциркуляции в стенке кишечника и увеличению всасывания, а также поступления в печень желчных кислот. Нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот приводит к развитию синдрома мальабсорбции, при котором активируются процессы брожения, гниения, нарушается моторика кишечника и билиарной системы, что в конечном итоге способствует усугублению нарушений состава микрофлоры кишечника [17]. Экскреция желчных кислот с фекалиями нарушается, в связи с чем холестерин остается в крови и гепатоцитах, что приводит к усугублению нарушений липидного обмена и жировой дистрофии печени [18].

При исследовании пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП выявлены значительные ее нарушения, характеризующиеся уменьшением общей бактериальной нагрузки за счет снижения всех представителей полезной микробиоты слизистой оболочки тонкой кишки – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. В структуре полезной микробиоты преобладали *Lactobacillus* + *Lactococcus* и *Eubacterium*, несколько меньше выявлено *Propionibacterium*, и в минимальной степени представлены *Bifidobacterium*. Известно, что полезная кишечная микробиота принимает участие в обмене холестерина, нарушение которого является одним из звеньев патогенеза НАЖБП [18]. *Bifidobacterium* в присутствии солей желчных кислот синтезируют деконъюгаты, превращающие глицин- и тауринсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие холестерин в толстой кишке и способствующие его выделению с каловыми массами. Помимо этого *Bifidobacterium* могут воздействовать на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови. Подобными свойствами обладают *Lactobacillus* и некоторые другие кишечные микроорганизмы [19].

В литературе представлены результаты анализа механизмов развития цирроза печени в исходе НАЖБП, согласно которым редукция собственной нормальной кишечной микрофлоры приводит к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот, не только являющихся питательным субстратом для энтеро- и колоноцитов, но и способных снижать интенсивность воспалительного процесса в кишечнике. При этом уменьшается возможность нормофлоры конкурировать с условно-патогенными бактериями за питательные вещества, продуцировать антибактериальные пептиды и улучшать состояние интестинального барьера [20]. Снижение количества бифидо- и лактобактерий также приводит к уменьшению их ферментативной активности, что проявляется нарушением процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, активизацией гнилостных и бродильных процессов [21].

Условно-патогенная пристеночная микробиота у пациентов с НАЖБП и контрольной группы представлена практически в одинаковом количестве. При этом у пациентов содержание условно-патогенной микробиоты превышало количество полезной, в то время как у здоровых лиц практически вдвое преобладала полезная микробиота. Условно-патогенная микробиота представлена преимущественно *C. ramosum*, также часто обнаруживались *A. viscosus*, *Ruminococcus*, *Nocardia* и *Staphylococcus*. Численность *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП почти вдвое превышала таковую у здоровых лиц. Относительно представи-

телей, относящихся к *Ruminococcus* и *Roseburia*, в литературе имеются противоречивые данные: по результатам одних исследований выявлено незначительное снижение *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП, по результатам других – повышение [22]. *Ruminococcus* расщепляют целлюлозу, накапливают в цитоплазме резервный йодофильный полимер глюкозы. *Nocardia* также ферментируют различные углеводы, в том числе глюкозу [23].

Заключение

В представленном исследовании продемонстрированы особенности изменений полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП. Полостная микробиота тонкой кишки представлена СИБР в 68,5% случаев. При изучении пристеночной микробиоты тонкой кишки выявлено снижение общей бактериальной нагрузки за счет уменьшения численности всех представителей полезной микробиоты – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. Содержание условно-патогенной микробиоты у пациентов с НАЖБП превышало содержание полезной, в то время как у контрольной группы вдвое преобладала полезная микробиота. В настоящее время недостаточно изучено формирование пристеночной микробиоты, однако, по результатам наших исследований, существенна роль СИБР в изменении ее структуры при НАЖБП.

Недавно появилась информация, что *Bifidobacterium* улучшают течение НАЖБП. При применении *Bifidobacterium* повышается синтез сиртрулина в ткани печени, регулирующего экспрессию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами α , и уменьшающего степень связывания регулятора фактора транскрипции SREBP1c, что предотвращает прогрессирование НАЖБП [22]. В этой связи актуальной становится разработка лечебно-профилактических мероприятий при НАЖБП с позиции восстановления кишечной микробиоты.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ЛПС – липополисахарид

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;14(1):35-40 [Polunina TE, Mayev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2012;14(1):35-40 (in Russian)].
2. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4:92-7 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;4:92-7 (in Russian)].
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif DA, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431
4. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *Рус. мед. журн.* 2018;1(1):34-40 [Babenko AY, Laevskaya MY. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome. *Russian Medical Journal*. 2018;1(1):34-40 (in Russian)].
5. Филатова И.А., Козлова Н.М., Тирикова О.В., и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Дневник Казанской мед. школы*. 2018;4(22):104-8 [Filatova IA, Kozlova NM, Tircova OV, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Kazan Medical School Diary*. 2018;4(22):104-8 (in Russian)].
6. Гундерман К.-Дж., Дроздзик М., Цыркунов В.М. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019;3(1):5-13 [Gundermann KJ, Drozdzyk M, Tsykunov VM. The influence of essential phospholipids on the course of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):5-13 (in Russian)]. DOI:10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13
7. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайность или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;1:27-36 [Mayevskaya YeA, Kucheryavy YuA, Mayev IV. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii*. 2015;1:27-36 (in Russian)].
8. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *Рус. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;2:85-91 [Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS, et al. Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;2:85-91 (in Russian)].
9. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2003;4:59-67 [Osipov GA, Parfenov AI, Ruchkina IN, et al. The clinical significance of the study of microorganisms of the intestinal mucosa by cultural-biochemical and chromat-mass spectrometric methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2003;4:59-67 (in Russian)].
10. Костокевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Рус. мед. журн.* 2016;11:713-20 [Kostyukovich OI, Bylova NA, Simbirtseva AS. The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders. *Russian Medical Journal*. 2016;11:713-20 (in Russian)]. DOI:10.37482/2542-1298-Z009
11. Сабельникова Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011;3:111-6 [Sabelnikova EA. Clinical aspects of intestinal dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;3:111-6 (in Russian)].
12. Мартынов В.Л., Хайридинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. *Мед. альманах*. 2015;1(36):46-50 [Martynov VL, Khayrindinov AKh, Kazarina NV. Insufficiency of the bauginium damper as a cause of the syndrome of excessive bacterial growth of the small intestine. *Medical Almanac*. 2015;1(36):46-50 (in Russian)].
13. Шепелев А.Н., Дронова О.Б., Коган И.И., Фатеев И.Н. Состояние и возможности исследования анатомического строения илеоцекальной области. *Фундамент. исследования*. 2015;1(4):859-62 [Shepelev AN, Dronova OB, Kagan II, Fateev IN. The study of the anatomical structure ileocecal region. *Fundamental Research*. 2015;1(4):859-62 (in Russian)].
14. Федосыина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Рус. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009;19(6):73-81 [Fedosyina YeA, Zharkova MS, Maevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(6):73-81 (in Russian)].
15. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Арх. внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):64-9 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
16. Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени. *Здравоохранение*. 2015;4:26-34 [Nemtsov LM. Syndrome of bacteria overgrowth under liver diseases. *Zdravookhranenie*. 2015;4:26-34 (in Russian)].
17. Джудай Г.С., Щелоченков С.В. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журн.* 2015;14(3):36-41 [Dzhulay GS, Schelochenkov SV. Gastrointestinal microbiota in development of non-alcoholic fatty liver disease (literature review). *Verhnevolzhskii medicinskii zhurnal*. 2015;14(3):36-41 (in Russian)].
18. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестн. Рос. военно-мед. акад.* 2019;2(66):219-22 [Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DY, Dorokhov GYU. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;2(66):219-22 (in Russian)]. DOI:10.17816/brmma25948
19. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2008;2:93-7 [Tkachenko EI, Uspensky YuP, Belousova LN, Petrenko VV. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;2:93-7 (in Russian)].
20. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микрофлоры в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. *Лечение и профилактика*. 2013;3(7):65-73 [Bondarenko VM, Rybalchenko OV, Yerofeev NP. The role of intestinal microbiota in metabolism of cholesterol and recirculation of bile acids. *Disease Treatment and Prevention*. 2013;3(7):65-73 (in Russian)].
21. Ляпина М.В., Вахрушев Я.М. Значение пристеночной микрофлоры тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):32-7 [Lyapina MV, Vakhrushev YaM. The value of mucosal small intestine microbiota in digestion and absorption disorders in metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):32-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000300
22. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143-8 [Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):143-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000051
23. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. *Поликлиника*. 2009;2:38-40 [Ardatskaya MD. Syndrome of excessive bacterial growth and impaired digestion and absorption. *Policlinika*. 2009;2:38-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2020



OMNIDOCTOR.RU

Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни

А.А. Свистунов, М.А. Осадчук✉, Е.Д. Миронова, П.В. Гуляев, И.Н. Васильева

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

Аннотация

Цель. Установить роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин (М-клетки), в возникновении желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Материалы и методы. В 1-ю группу включены 122 пациента с ЖКБ; 2-ю группу составили 30 здоровых лиц, прошедших диспансеризацию. Группы сопоставимы по полу и возрасту. В работе анализировались анамнестические, биохимические и антропометрические данные. Всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального отдела желудка. Биоптаты подвергнуты цитологическому и иммуногистохимическому исследованию с целью верификации *Helicobacter pylori* и оценки количества М-клеток.

Результаты. Пациенты с ЖКБ чаще относились к группе лиц умственного труда, имели низкую физическую активность, оказались привержены нерациональному питанию и чаще указывали на наличие отягощенной наследственности по ЖКБ. У пациентов с ЖКБ отмечались более высокие показатели индекса массы тела, объема талии, уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, более низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности, чаще верифицировалась инфекция *H. pylori* и установлена гипоплазия М-клеток в слизистой оболочке желудка по сравнению с представителями 2-й группы.

Заключение. Полученные нами результаты дают основание сделать вывод о том, что определенные внешние факторы, особенности питания, компоненты метаболического синдрома, гипоплазия М-клеток в слизистой оболочке желудка являются важными факторами формирования конкрементов в желчном пузыре.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, факторы риска, М-клетки, мотилин, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Гуляев П.В., Васильева И.Н. Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни. Терапевтический архив. 2022;94(2):194–199. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201370

ORIGINAL ARTICLE

The role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin in the occurrence of cholelithiasis

Andrey A. Svistunov, Mikhail A. Osadchuk✉, Ekaterina D. Mironova, Pavel V. Guliaev, Inna N. Vasileva

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

Abstract

Aim. To establish the role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin (M-cells) in the occurrence of cholelithiasis.

Materials and methods. The first group included 122 patients with cholelithiasis. The second group consisted of 30 healthy individuals who underwent medical examination. The groups were matched for gender and age. The work analyzed anamnestic, biochemical and anthropometric data. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with targeted biopsy of the mucous membrane from the antrum. Biopsies were subjected to cytological and immunohistochemical studies in order to verify *Helicobacter pylori* and estimate the number of M-cells.

Results. Patients with cholelithiasis more often belonged to the group of people of mental labor, had low physical activity, were committed to inappropriate nutrition and more often indicated the presence of aggravated heredity for cholelithiasis. Patients with gallstone disease had higher body mass index, waist volume, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, lower high-density lipoprotein cholesterol, *H. pylori* infection was more often verified and M-cell hypoplasia in the mucous membrane was established. stomach in comparison with the representatives of the second group.

Conclusion. Our results suggest that certain external factors, nutritional characteristics of the metabolic syndrome components, hypoplasia of M-cells in the gastric mucosa are important factors in the formation of calculi in the gallbladder.

Keywords: gallstone disease, risk factors, M-cells, motilin, *Helicobacter pylori*

For citation: Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, Guliaev PV, Vasileva IN. The role of the main risk factors and endocrine cells of the antrum of the stomach producing motilin in the occurrence of cholelithiasis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):194–199. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201370

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины. Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Миронова Екатерина Дмитриевна – ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины. ORCID: 0000-0003-3268-2408

✉ **Mikhail A. Osadchuk.** E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Andrey A. Svistunov. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Ekaterina D. Mironova. ORCID: 0000-0003-3268-2408

В структуре гастроэнтерологических заболеваний желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает одну из лидирующих позиций и встречается примерно у 10–15% населения всего мира [1]. Пациенты с холелитиазом подвержены развитию различных гепатобилиарных осложнений, в том числе холецистита, панкреатита, вторичных инфекций и манифестации неопластических процессов [2]. Формирование конкрементов происходит под влиянием метаболических нарушений, наследственных факторов, особенностей питания и образа жизни [3], но не вызывает сомнения, что нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и желудочно-кишечного тракта, вызванные нейроэндокринной дисфункцией, играют важную роль в генезе ЖКБ [4–6]. Однако недостаточная информативная значимость изучаемых показателей, ответственных за длительные нарушения нейроэндокринной регуляции пищеварительного тракта, обусловленная быстрым распадом нейрогормонов в крови, создает дополнительные трудности в определении их роли в генезе моторно-эвакуаторных нарушений. С этих позиций важная роль может быть отведена изучению функциональной морфологии эндокринных клеток пищеварительного тракта, продуцирующих нейрогормоны, иммуногистохимическая структура которых имеет устойчивый характер.

Цель исследования – установить распространенность основных и гипотетических факторов риска развития желчных конкрементов и оценить роль эндокринных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин (М-клетки), в развитии ЖКБ.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился с января 2019 по май 2020 г. среди пациентов, проходящих плановую диспансеризацию на базе ГБУЗ ДЦ №5. Отобраны 122 пациента с ЖКБ в возрасте от 40 до 65 лет (27 мужчин и 95 женщин, средний возраст $54,93 \pm 7,34$); 2-ю группу составили 30 здоровых лиц, прошедших диспансеризацию и имеющих показания для выполнения эзофагогастродуоденоскопии (в диагностических целях при подозрении на заболевание пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки), – 6 мужчин и 24 женщины, средний возраст $54,63 \pm 5,19$ года. Все пациенты соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям исключения.

Критерии включения. Больные от 40 до 65 лет. Все сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии илистойкой компенсации.

Критерии исключения. Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, отключенный желчный пузырь, карцинома желчного пузыря, камни диаметром более 10 мм, ВИЧ-инфекция, наличие гепатита В и С, туберкулез, язвенная болезнь желудка, цирроз печени в стадии сосудистой и паренхиматозной декомпенсации и/или выраженной активности, воспалительные заболевания кишечника, тяжелые нарушения функций почек, семейная гиперхолестеринемия, беременность и иные сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения, онкологические заболевания.

Все включенные в исследование сопоставимы по полу и возрасту и после получения информированного согласия обследованы в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения и правилами биоэтики. В работе анализировались анамнестические (отягощенная наследственность по ЖКБ; характер профессии; нерациональное питание: избыточное потребление пищи, жиров, углеводов, потребление поваренной соли более 5 г/сут – досаливание приготовленной пищи, частое употребление солений, консервов, колбасных изделий, – недостаточное потребление фруктов и овощей – менее 400 г или менее 4–6 порций в сутки; низкая физическая активность – ходьба в умеренном или быстром темпе менее 30 мин в день), биохимические (общий холестерин – ОХС, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, триглицериды – ТГ, глюкоза в плазме крови) и антропометрические (индекс массы тела – ИМТ и объем талии – ОТ) данные.

Диагностика ЖКБ базировалась на данных ультразвуковой диагностики органов брюшной полости. Пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки из антрального отдела желудка. Материалом для цитологического исследования служили мазки-отпечатки биоптатов, полученные при эндоскопии и окрашенные по Романовскому–Гимзе с целью верификации *Helicobacter pylori*. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к мотилину (1:100, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышинные иммуноглобулины. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол. Морфометрические исследования базировались на системе компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon). Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 200$: объектив 20, окуляр 10), регистрировались цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа, и передавались в компьютер. Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывалось в 5 рандомизированных полях зрения при указанном увеличении, и цифровые данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 5.2».

Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро–Уилка. Для числовых переменных рассчитаны: средний показатель и среднееквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), 95% доверительный интервал (ДИ). Для подтверждения нормального распределения совокупностей способом оценки

Гуляев Павел Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины.
ORCID: 0000-0001-7893-7715

Васильева Инна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины.
ORCID: 0000-0001-8335-1380

Pavel V. Guliaev. ORCID: 0000-0001-7893-7715

Inna N. Vasileva. ORCID: 0000-0001-8335-1380

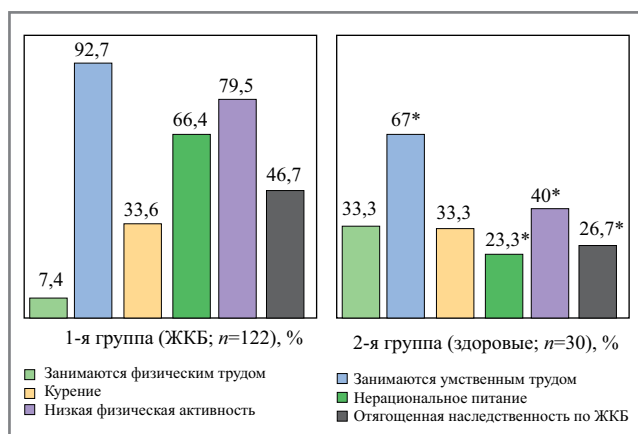


Рис. 1. Сравнение анамнестических данных среди испытуемых групп.

Примечание. Здесь и на рис. 4, в табл. 1: * $p < 0,05$ между 1 и 2-й группами.

Fig. 1. Comparison of anamnestic data among the test groups.

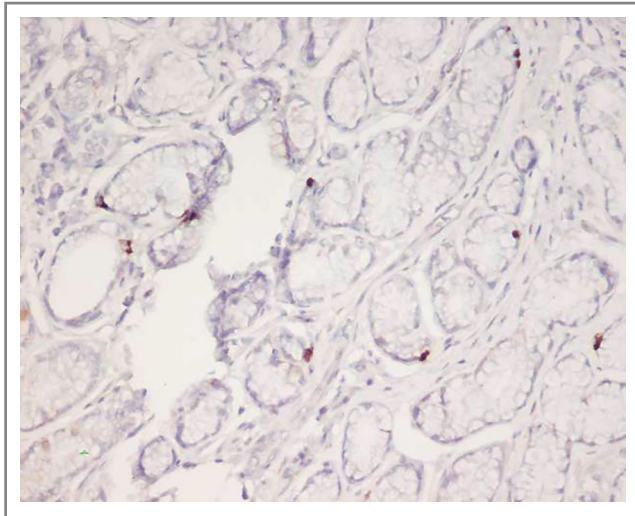


Рис. 2. Больной ЖКБ. Антральный отдел желудка.

Уменьшение числа М-клеток. Иммуногистохимический метод (×200).

Fig. 2. Patient with cholelithiasis. Antrum of the stomach. Reducing the number of M-cells. Immunohistochemical method (×200).

статистической значимости различий между средними величинами служили методы параметрического анализа (t-критерий Стьюдента). В случаях, когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовались методы непараметрического анализа (U-критерий Манна-Уитни). Для выявления взаимосвязи между показателями применялся коэффициент корреляции Пирсона с оценкой по шкале Чеддока. Сравнение качественных данных двух групп осуществлялось с помощью таблиц сопряженности с определением критерия χ^2 Пирсона. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Анализ половой принадлежности показал, что 1 и 2-я группы с ЖКБ представлены преимущественно жен-

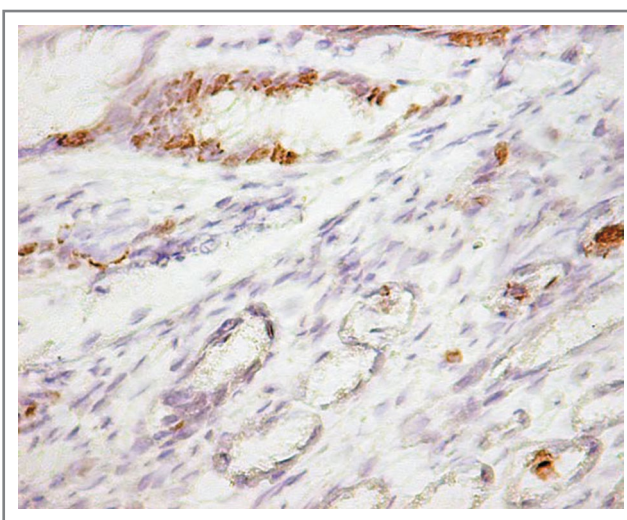


Рис. 3. Здоровый человек. Антральный отдел желудка. Нормальное количество М-клеток.

Иммуногистохимический метод (×400).

Fig. 3. Healthy person. Antrum of the stomach. Normal number of M-cells. Immunohistochemical method (×400).

ским контингентом. Так, в 1-й группе – 77,9% женщин, во 2-й – 80%. При сопоставлении 1 и 2-й групп обнаружено, что пациенты с ЖКБ чаще относились к группе лиц умственного труда, имели низкую физическую активность, оказались привержены нерациональному питанию и чаще указывали на наличие отягощенной наследственности по ЖКБ (рис. 1).

Так, в 1-й группе работа, связанная с физическим трудом, определялась у 7,4%, в то время как во 2-й группе – у 33,3% испытуемых ($\chi^2 = 14,83$, $p < 0,05$). Низкая физическая активность в 1-й группе встречалась у 92,7%, во 2-й группе – только у 40% ($\chi^2 = 18,52$, $p < 0,05$). Нерациональное питание среди испытуемых с ЖКБ зарегистрировано у 66,4%, в группе здоровых пациентов – у 23,3% ($\chi^2 = 18,31$, $p < 0,05$). Анализ наследственной отягощенности по ЖКБ показал значимое различие при сравнении пациентов 1 и 2-й групп. Среди лиц с ЖКБ 46,7% имели отягощенную наследственность по ЖКБ, в то время как в группе сравнения – 26,7% ($\chi^2 = 3,95$, $p < 0,05$). Во всех группах процент курящих составил примерно 33%, и не зафиксировано значимых различий между группами по данным параметрам.

Анализ антропометрических и биохимических данных показал, что у пациентов с ЖКБ отмечались более высокие показатели ИМТ ($28,80 \pm 6,30$ кг/м² против $24,74 \pm 0,43$ кг/м²), ОТ ($87,63 \pm 10,25$ см против $79,23 \pm 7,15$ см), уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы и низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению с представителями 2-й группы ($p < 0,05$); табл. 1.

При сравнении пациентов 1 и 2-й групп установлено, что у лиц с ЖКБ количество М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка достоверно меньше по сравнению с группой здоровых пациентов ($0,79 \pm 0,11$ мм² против $0,95 \pm 0,10$ мм²; $p < 0,05$) (рис. 2 и 3). При этом проведенный анализ выявил статистически значимую слабую отрицательную корреляционную связь между количеством М-клеток с ОХС ($r = -0,295$, $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($r = -0,312$, $p < 0,05$) у пациентов с ЖКБ.

Принимая во внимание существующую взаимосвязь между *H. pylori* и камнеобразованием в желчном пузыре, мы посчитали целесообразным исследовать распро-

Таблица 1. Сравнение антропометрических, биохимических и иммуногистохимических данных среди испытуемых групп

Table 1. Comparison of anthropometric, biochemical and immunohistochemical data among test groups

	1-я группа (ЖКБ; n=122)		2-я группа (здоровые; n=30)	
	M±σ	95% ДИ	M±σ	95% ДИ
ОХС, ммоль/л	5,70±1,01	5,52–5,88	4,36±0,60*	4,13–4,59
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40±0,93	3,23–3,57	2,33±0,52*	2,13–2,52
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,39	1,22–1,36	1,68±0,37*	1,54–1,82
ТГ, ммоль/л	1,84±0,88	1,68–2,0	1,02±0,31*	0,90–1,14
Глюкоза, ммоль/л	5,79±1,13	5,59–5,99	5,08±0,37*	4,94–5,22

странность данной инфекции в исследуемых группах (рис. 4). Так, наибольший процент инфицированных зарегистрирован у пациентов с ЖКБ – 63,9%, а наименьший процент инфицированности определялся в группе здоровых респондентов – 43,3% ($\chi^2=4,25$, $p<0,05$).

Обсуждение

Проведенный нами анализ показал, что гипоплазия М-клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка является одним из факторов, влияющих на процесс камнеобразования, а также обнаружена слабая обратная связь между количеством М-клеток и уровнями ОХС и ХС ЛПНП. По мере уменьшения числа эндокринных клеток, секретирующих мотилин, снижается сократительная функция желчного пузыря и кишечника [5, 7–11]. В результате происходит неполное опорожнение желчного пузыря, благоприятствующее осаждению кристаллов ХС с последующим формированием камней, а также увеличивается время продвижения химуса по кишечному тракту, где под влиянием микробиоты кишечника происходит чрезмерная продукция вторичных желчных кислот с их последующей энтерогепатической рециркуляцией и усиленной абсорбцией ХС в кишечнике [4–6, 12], что может быть одной из причин развития ЖКБ, а также дислипидемии. Также снижение уровня мотилина связано с основными факторами риска развития ЖКБ.

В ряде работ продемонстрирована определенная связь между несбалансированным питанием, низкой физической активностью и патологической выработкой мотилина. С. Shaodong и соавт. в своем исследовании на крысах оценили влияние жирной пищи и физической активности на продукцию мотилина и иных осложнений. Так, в группе крыс, получавших пищу с высоким содержанием жиров, снижалось количество продуцируемого мотилина, увеличивались показатели ИМТ, ТГ, ХС ЛПНП, снижался уровень ХС ЛПВП и отмечалось накопление печеночных ТГ. В то же время у крыс, произвольно получавших в 2 раза меньше пищи с высоким содержанием жиров и выполняющих физические упражнения в течение 30 мин, установлено улучшение функциональных показателей печени, липидограммы и уровня мотилина [13]. Также рацион с высоким содержанием глюкозы снижает выработку мотилина [14]. В свою очередь в нашем исследовании пациенты с

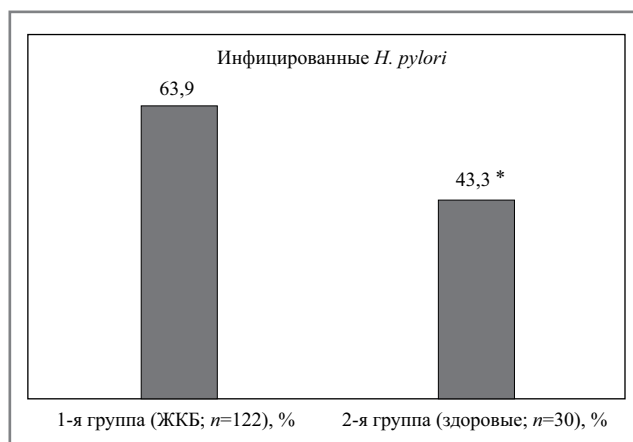


Рис. 4. Сравнение распространенности *H. pylori* среди пациентов с ЖКБ и без.

Fig. 4. Comparison prevalence of *H. pylori* in patients with and without cholelithiasis.

холелитиазом имели низкую физическую активность, реже придерживались тактики сбалансированного питания, и обнаружена слабая обратная связь между количеством М-клеток и уровнями ОХС и ХС ЛПНП. Связь между низкой физической активностью, умственной профессиональной деятельностью, несбалансированным питанием и камнеобразованием ранее подтверждена рядом исследователей [15, 16]. Вне зависимости от физической активности систематическое и продолжительное нахождение в сидячем положении может быть одним из триггерных факторов формирования камней в желчном пузыре [17]. В то же время независимо от степени ожирения физическая активность и умеренные профессиональные физические нагрузки способны снизить вероятность развития ЖКБ [15, 18]. Диета с высоким содержанием жиров на 13% увеличивает количество ХС в составе желчи [19].

В проведенном нами исследовании у пациентов с холелитиазом ИМТ значительно выше, чем у здоровых лиц. Известно, что избыточная масса тела и увеличение ОТ влияют как на формирование желчных камней, так и на прогрессирование их роста [16, 20]. Ожирение является хроническим воспалительным состоянием и тесно связано с повышенным уровнем провоспалительных факторов [21]. Это приводит к увеличению синтеза и выделения ХС в желчь. При этом количество производимого ХС прямо пропорционально избыточной массе тела [22], что подтверждает обнаруженную нами тенденцию к более высокому ОХС у пациентов с ЖКБ.

Известно, что по мере развития ожирения прогрессируют нарушения углеводного и липидного обмена. Так, в нашем исследовании среди пациентов с конкрементами в желчном пузыре оказались более высокие показатели глюкозы и выраженная дислипидемия. В свою очередь гипергликемия влияет на моторику желудочно-кишечного тракта и уменьшает сокращение желчного пузыря за счет вагально-холинергического торможения [23]. Резистентность к печеночному инсулину увеличивает секрецию желчного ХС, что способствует камнеобразованию [24]. Важно отметить, что резистентность к инсулину связана с низкой концентрацией ХС ЛПВП [22]. Высокие показатели ТГ также вносят вклад в камнеобразование. Увеличение уровня ТГ приводит к снижению сократительной активности желчного пузыря, что может легко привести к ЖКБ [25].

В нашем исследовании среди пациентов с ЖКБ чаще встречалась инфекция *H. pylori*, чем в группе здоровых.

Снижение моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, в том числе желудка, обусловленное сниженной продукцией мотилина, может способствовать колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* [26]. Задержка опорожнения желудка положительно связана с инфекцией *H. pylori* и развитием диспепсических симптомов [27]. В свою очередь данная инфекция способствует процессу образования камней. В метаанализе, включающем 18 исследований, также установлено, что *H. pylori* ассоциирована с повышенным риском развития ЖКБ [28]. Бактерию удалось выделить из желчи, конкрементов, образцов тканей желчного пузыря и печени у пациентов с ЖКБ, что доказывает системное влияние *H. pylori* на гепатобилиарную систему [29], а также существуют данные, подтверждающие влияние *H. pylori* на развитие дислипидемии [30].

Важно отметить, что до сих пор остается открытым вопрос, является ли гипоплазия М-клеток слизистой оболочки желудка первичной или вторичной по отношению к основным факторам риска развития ЖКБ, которые приведены выше. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этих взаимосвязей.

В представленной работе подтверждена важная роль наследственности в развитии ЖКБ. В исследованиях, изучающих влияние генов на возникновение ЖКБ, особое место отводят общему варианту (p.D19N) транспортера ХС из печени и кишечника ABCG5/G8 и второму переносчику ABCB4, печеночной фосфатидилхолин транслоказе ABCB4, которая увеличивает риск развития ЖКБ, рака желчного пузыря и хронических заболеваний печени [31]. Результаты проведенных исследований диктуют необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение взаимосвязи между ХС, ЖКБ и мотилином на генетическом уровне.

Среди испытуемых всех групп курили примерно одинаковое число пациентов. При этом мы не нашли связь между курением и камнеобразованием. В иных исследованиях также описывается отсутствие влияния курения на развитие холелитиаза [32].

Заключение

Таким образом, основные факторы риска, включая низкую физическую активность, нерациональное питание, наследственную отягощенность, ИМТ, ОТ, высокий уровень

ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы, более низкий уровень ХС ЛПВП и гипоплазию М-клеток, выступают значимыми показателями холелитиаза. В работе продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между количеством М-клеток и ОХС, ХС ЛПНП, одними из главных факторов, влияющих на камнеобразование. Данное исследование дает основание предполагать наличие взаимосвязи между инфицированием *H. pylori* и снижением продукции мотилина у болеющих ЖКБ, что требует дополнительного изучения. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение взаимосвязи между характером питания, физической активностью, дислипидемией, кишечной моторикой, холелитиазом и гипоплазией М-клеток, которые позволят установить, является ли гипоплазия М-клеток слизистой оболочки желудка первичной или вторичной по отношению к основным факторам риска развития ЖКБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИМТ – индекс массы тела
М-клетки – эндокринные клетки в слизистой оболочке желудка, продуцирующие мотилин
ОТ – объем талии

ОХС – общий холестерин
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1134-44. DOI:10.1053/j.gastro.2009.02.038
2. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Миронова Е.Д., и др. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):98-104 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Mironova ED, et al. Diseases of biliary tract in the context of association with oncological diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(12):98-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000455
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у пациентов с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):209-14 [Uspenskiy YP, Fominykh YuA, Nadzhafova KN, et al. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):209-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200616
4. Thomas LA, Veysey MJ, Murphy GM, et al. Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic

- acid in patients with acromegaly. *Gut*. 2005;54(5):630-5. DOI:10.1136/gut.2003.028431
5. van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP. Intestinal aspects of cholesterol gallstone formation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2003;35(3):S8-11. DOI:10.1016/s1590-8658(03)00086-0
 6. Xie M, Kotecha VR, Andrade JDP, et al. Augmented cholesterol absorption and sarcolemmal sterol enrichment slow small intestinal transit in mice, contributing to cholesterol cholelithogenesis. *J Physiol*. 2012;590(8):1811-24. DOI:10.1113/jphysiol.2011.224717
 7. Zhang ZH, Wu SD, Wang B, et al. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):4077-81. DOI:10.3748/wjg.14.4077
 8. Wu Z, Luo H, Liang C. Role and mechanism of motilin in colonic motility disorder. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012;92(14):984-8.
 9. Lang IM, Sarna SK, Condon RE. Myoelectric and contractile effects of motilin on dog small intestine in vivo. *Dig Dis Sci*. 1986;31(10):1062-72. DOI:10.1007/BF01300259
 10. Apu AS, Mondal A, Kitazawa T, et al. Molecular cloning of motilin and mechanism of motilin-induced gastrointestinal motility in Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;233:53-62. DOI:10.1016/j.ygcen.2016.05.017
 11. Kamerling IMC, Van Haarst AD, De Kam ML, et al. Gallbladder volume as a biomarker for the motilin effect in healthy volunteers and patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(7):797-804. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.01905.x
 12. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней, и их взаимодействие. *Терапевтический архив*. 2010;82(1):8-11 [Vahrushev YaM, Hohlacheva NA. Factors contributing to gallstone formation and their interaction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(1):8-11 (in Russian)].
 13. Shaodong C, Haihong Z, Manting L, Get al. Research of influence and mechanism of combining exercise with diet control on a model of lipid metabolism rat induced by high fat diet. *Lipids Health Dis*. 2013;12:21. DOI:10.1186/1476-511X-12-21
 14. Kay RG, Foreman RE, Roberts GP, et al. Mass spectrometric characterisation of the circulating peptidome following oral glucose ingestion in control and gastrectomised patients. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2020;34(18):e8849. DOI:10.1002/rcm.8849
 15. Hou L, Shu XO, Gao YT, et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2009;19(5):344-50. DOI:10.1016/j.annepidem.2008.12.002
 16. Kiani Q, Farooqui F, Khan MS, et al. Association of body mass index and diet with symptomatic gall stone disease: a case-control study. *Cureus*. 2020;12(3):e7188. DOI:10.7759/cureus.7188
 17. Ryu S, Chang Y, Kim YS, Kim HJ. Prolonged sitting increases the risk of gallstone disease regardless of physical activity: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(7):864-9. DOI:10.1080/00365521.2018.1476910
 18. Аронов Д.М., Гуляева С.Ф., Шихова Е.В., Ведерников В.А. Физические тренировки в комплексной амбулаторно-поликлинической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с дисфункцией билиарного тракта. *Терапевтический архив*. 2011;83(1):21-5 [Aronov DM, Gulyaeva SF, Shihova EV, Vedernikov VA. Physical exercise in combined outpatient rehabilitation of coronary patients with biliary dysfunction. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(1):21-5 (in Russian)].
 19. Del Pozo R, Mardones L, Villagrán M, et al. Effect of a high-fat diet on cholesterol gallstone formation. *Rev Med Chil*. 2017;145(9):1099-105. DOI:10.4067/s0034-98872017000901099
 20. Tung TH, Ho HM, Shih HC, et al. A population-based follow-up study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *World J Gastroenterol WJG*. 2006;12(28):4536-40. DOI:10.3748/wjg.v12.i28.4536
 21. Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. *Obes Surg*. 2006;16(3):251-7. DOI:10.1381/096089206776116453
 22. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215-20. DOI:10.3748/wjg.v18.i31.4215
 23. de Boer SY, Masclee AA, Lamers CB. Effect of hyperglycemia on gastrointestinal and gallbladder motility. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;194:13-8. DOI:10.3109/00365529209096020
 24. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778-82. DOI:10.1038/nm1785
 25. Smelt AHM. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-2):1625-31. DOI:10.1016/j.cca.2010.08.003
 26. Budzyński J, Kłopotka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(18):5212-25. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5212
 27. Murakami K, Fujioka T, Shiota K, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(1):S93-7.
 28. Cen L, Pan J, Zhou B, et al. *Helicobacter pylori* infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018;23(1). DOI:10.1111/hel.12457
 29. Apostolov E, Al-Soud WA, Nilsson I, et al. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(1):96-102. DOI:10.1080/00365520410009546
 30. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(3):427-32. DOI:10.1161/01.atv.21.3.427
 31. Weber SN, Bopp C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease revisited: updated inventory of human lithogenic genes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(2):82-7. DOI:10.1097/MOG.0000000000000511
 32. Shabanzadeh DM, Novovic S. Alcohol, smoking and benign hepatobiliary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):519-27. DOI:10.1016/j.bpg.2017.09.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2021



Роль полиморфных маркеров гена *CYP2D6* в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени

Д.А. Сычев¹, А.И. Парусов^{✉1}, И.Д. Лоранская¹, Н.П. Денисенко¹, К.А. Акмалова¹, Ж.А. Созаева¹, О.Л. Туркина², М.С. Застрожин¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить роль полиморфных маркеров *G1846A*, *T1707del*, *C100T*, *G2988A* и *A2549del* гена *CYP2D6* в оптимизации лечения портальной гипертензии пропранололом больных циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с ЦП, которые получали терапию пропранололом в суточной дозе 30 мг в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивалась с помощью измерения средней линейной скорости кровотока воротной вены (САСКВ) до лечения и на фоне терапии через 14 дней по данным трансабдоминального ультразвукового исследования. Детекция полиморфных маркеров *CYP2D6*4* (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6*3* (*A2549del*, rs4986774) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для определения активности *CYP2D6* выбран метод определения отношения концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Результаты. Положительная гемодинамика в виде увеличения САСКВ по сравнению с исходным наблюдалась у 41 пациента. САСКВ увеличилась с $10,4 \pm 3,9$ до $14,7 \pm 4,3$ см/с ($p < 0,001$). Из них у 29 больных наблюдалось увеличение этого показателя на $\geq 20\%$ от исходного с динамикой на 5,5 см/с ($p < 0,001$). Построенный нами регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, rs3892097) на терапевтический эффект пропранолола ($p < 0,05$). Статистически значимого влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* и *CYP2D6*3* не выявлено ($p > 0,05$). Убедительной достоверной зависимости активности *CYP2D6* от тяжести ЦП не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Определено влияние носительства полиморфного маркера *CYP2D6*4* (*G1846A*, rs3892097) на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с ЦП российской популяции. У носителей гомозиготного генотипа GG по *CYP2D6*4* наблюдается более значимая положительная динамика проявлений портальной гипертензии на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом GA. По результатам исследования разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными β -адреноблокаторами с использованием генотипирования по *CYP2D6*. Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6*3* (*A2549del*, rs4986774) не оказывает влияния на эффективность терапии пропранололом у больных ЦП.

Ключевые слова: фармакогенетика, цирроз печени, портальная гипертензия, *CYP2D6*, пропранолол

Для цитирования: Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., Денисенко Н.П., Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Туркина О.Л., Застрожин М.С. Роль полиморфных маркеров гена *CYP2D6* в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. Терапевтический архив. 2022;94(2):200–208. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201371

ORIGINAL ARTICLE

CYP2D6 gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis

Dmitry A. Sychev¹, Andrei I. Parusov^{✉1}, Irina D. Loranskaya¹, Natalia P. Denisenko¹, Kristina A. Akmalova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Olga L. Turkina², Michael S. Zastrozhin¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Bakhrushin Brothers City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парусов Андрей Игоревич** – ассистент каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(919)005-27-71; e-mail: andre_webster@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2379-0960

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Акмалова Кристина Анатольевна – науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3505-8520

✉ **Andrei I. Parusov.** E-mail: andre_webster@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2379-0960

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Irina D. Loranskaya. ORCID: 0000-0002-3681-4132

Natalia P. Denisenko. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Kristina A. Akmalova. ORCID: 0000-0003-3505-8520

Abstract

Aim. To study the polymorphic markers *CYP2D6**4 (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6**6 (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6**10 (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6**41 (*G2988A*, rs28371725) and *CYP2D6**3 (*A2549del*, rs4986774) role in treatment optimization of portal hypertension with propranolol in patients with liver cirrhosis (LC).

Materials and methods. The study included 60 patients with LC who received propranolol therapy at a daily dose of 30 mg for 14 days. The efficacy of treatment was assessed by ultrasonography measuring the linear blood flow velocity of portal vein. Genotyping of *CYP2D6**4, *CYP2D6**6, *CYP2D6**10, *CYP2D6**41 and *CYP2D6**3 was carried out by real-time polymerase chain reaction. Evaluation of the *CYP2D6* activity was carried out by determining the ratio of pinoline and its metabolite concentration in morning urine using high performance liquid chromatography with mass spectrometry.

Results. Positive hemodynamics in the form of any increase in the mean linear blood flow velocity of the portal vein compared to baseline was observed in 41 patients. Portal vein mean linear blood flow rate increased from 10.4 ± 3.9 to 14.7 ± 4.3 cm/s ($p < 0.001$). Of these, 29 patients showed an increase in this indicator by $\geq 20\%$ from the initial one with a dynamic of 5.5 cm/s ($p < 0.001$). The regression analysis constructed by us revealed the presence of a statistically significant effect of the *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the propranolol therapeutic effect ($p < 0.05$). There was no statistically significant effect of polymorphic markers *T1707del*, *C100T*, *G2988A*, and *A2549del* of the *CYP2D6* gene ($p > 0.05$). No convincing reliable dependence of *CYP2D6* activity on the severity of LC was revealed ($p > 0.05$).

Conclusion. An association was found between *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage and the hemodynamic effect of propranolol in patients with LC of the Russian population. There is a more significant positive dynamics of manifestations of portal hypertension on the background of propranolol therapy in carriers of the homozygous GG *CYP2D6**4 genotype, in contrast to patients with the heterozygous GA genotype. Based on the results of the study, an algorithm has been developed for personalizing the treatment of patients with LC with nonselective β -adrenergic blockers using the method of *CYP2D6* genotyping. Carriage of polymorphic markers *T1707del*, *C100T*, *G2988A* and *A2549del* gene *CYP2D6* does not affect the effectiveness of propranolol therapy in patients with LC.

Keywords: pharmacogenetics, liver cirrhosis, portal hypertension, *CYP2D6*, propranolol

For citation: Sychev DA, Parusov AI, Loranskaya ID, Denisenko NP, Akmalova KA, Sozaeva ZhA, Turkina OL, Zastrozhin MS. *CYP2D6* gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(2):200–208. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201371

В клинической практике актуальной является проблема профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка у больных циррозом печени (ЦП). Многие годы неселективные β -адреноблокаторы (β -АБ) входили в список рекомендуемых препаратов, назначаемых больным ЦП в стадии декомпенсации с целью лечения портальной гипертензии (ПГ) и предотвращения развития кровотечения из ВРВП. β -АБ действуют на несколько звеньев патогенеза ПГ при ЦП:

1. Блокада β_2 -адренорецепторов оказывает неограниченное α_1 -адренергическое влияние на артериолы внутренних органов, способствуя спланхической вазоконстрикции и снижению портального притока.
2. Блокада β_1 -адренорецепторов уменьшает сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус.
3. Уменьшение кишечного транзитного времени устраняет избыточный рост бактерий и препятствует бактериальной транслокации как одной из причин эндотоксемии и важного фактора развития ПГ и ее осложнений [1].

Пропранолол является широко используемым неселективным β -АБ. Препарат способен снижать давление в системе воротной вены, что и обуславливает его назначение с целью превенции развития кровотечения из ВРВП [2]. Эффективность β -АБ по предотвращению желудочно-кишечного кровотечения (позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%) считается доказанной в крупных плацебо-контролируемых исследованиях [3–6]. Установлено, что назначение β -АБ приводит к уменьшению частоты повторного кровотечения с 63 до 42% [7].

Однако в ряде случаев β -АБ не оказывают должного клинического эффекта. Недостаточная эффективность не-

селективных β -АБ может наблюдаться у больных, перенесших ранее кровотечения из ВРВП, страдающих тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью. В отдаленном периоде уменьшение гемодинамического эффекта пропранолола отмечено у 50–70% больных [8]. Кроме того, блокада β -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых клинически важными являются бронхоспазм и атриовентрикулярная блокада 3-й степени [9]. В связи со сказанным возникает необходимость определения предикторов положительного гемодинамического ответа на действие неселективных β -АБ для прогнозирования эффективности лечения.

Цитохром 2D6 (*CYP2D6*) играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксирования [10]. Одна из основных особенностей *CYP2D6* – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллелей гена *CYP2D6*. Наиболее часто встречающиеся аллели *CYP2D6* представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (например, *CYP2D6**1, *2 и *35), с сниженной функцией (например, *CYP2D6**9, *10, *17, *29 и *41) и нефункциональные аллельные варианты (*CYP2D6**3–*CYP2D6**6). В локусе *CYP2D6* возможно возникновение делеций и дупликаций или мультипликаций гена. *CYP2D6**5 представляет собой делецию гена в одном аллеле, в результате чего аллель не функционирует.

Для носителей полиморфизмов, изменяющих активность фермента *CYP2D6*, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на *CYP2D6* приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, усилению фармакологического

Созаева Жаннет Алимовна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Туркина Ольга Леонардовна – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных»

Застрожин Михаил Сергеевич – д-р мед. наук, доц. каф. наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0607-4812

Zhannet A. Sozaeva. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Olga L. Turkina

Michael S. Zastrozhin. ORCID: 0000-0003-0607-4812

эффекта или развитию нежелательных побочных реакций. Следует отметить, что в настоящее время определение аллельных вариантов гена *CYP2D6* со сниженной функцией уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков, что дает возможность внедрения фармакогенетического тестирования с целью корректного назначения схем лечения и неселективных β -АБ, таких как пропранолол. Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения β -АБ у пациентов с ЦП.

Помимо генотипирования в основе оценки активности изоферментов цитохрома P450 для последующего определения индивидуального клинического ответа на прием лекарственного средства лежат методы фенотипирования. Для фенотипирования изофермента *CYP2D6* разработаны и валидизированы различные методики. Методы фенотипирования, основанные на определении экзогенных маркерных субстратов *CYP2D6*, требующих предварительного их введения в организм человека, могут приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций, поэтому целесообразно проведение фенотипирования с использованием эндогенных «маркеров», таких как пинолин, который подвергается О-деметилированию только под действием *CYP2D6* с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина [11]. Около 99% метаболита пинолина выводится из организма с мочой, следовательно, в качестве пробы целесообразно использовать этот биоматериал [12].

Кроме того, в настоящее время отсутствует четкая схема лечения неселективными β -АБ синдрома ПГ у больных ЦП. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 уд/мин. Суточная доза пропранолола варьирует от 30 (начальная) до 320 (максимальная) мг [13]. В данном случае подход к терапии является единым для всех пациентов с ПГ, однако выбор индивидуальной дозы остается неопределенным. Четких алгоритмов по дозированию пропранолола Европейская ассоциация по изучению печени в своих клинических рекомендациях от 2018 г. также не дает. В рекомендациях лишь сказано, что применение неселективных β -АБ у пациентов с ЦП должно основываться на оценке критического соотношения риска и пользы для больного, а также показателей центральной гемодинамики [14].

Малочисленность научных работ по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола при синдроме ПГ у больных ЦП и отсутствие подобных исследований с участием пациентов российской популяции подчеркивает важность проведения научного исследования для поиска решения этой проблемы.

Цель исследования – оптимизация качества фармакотерапии β -АБ синдрома ПГ у больных ЦП с использованием фармакогенетических технологий.

Материалы и методы

Критериями включения в проспективное рандомизированное исследование, выполненное на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (терапевтическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных»), стали подтвержденный диагноз ЦП различной этиологии, класса А, В и С по Чайлду–Пью, возраст <75 лет и наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями не включения

служили наличие противопоказаний к применению пропранолола, регламентированных в утвержденных Минздравом России инструкциях по медицинскому применению препарата: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени, синоатриальная блокада, брадикардия (частота сердечных сокращений – ЧСС менее 55 уд/мин), синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление – АД менее 90 мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадии, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, беременность, грудное вскармливание; одновременный прием следующих лекарственных средств: ингибиторов изофермента *CYP2D6* (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, целекоксиб, пропafenон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется *CYP2D6* (амитриптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); перенесенное пациентом кровотечение из ВРВП во время настоящей госпитализации, а также сопутствующее онкологическое заболевание.

Научное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО в 2017 г.

Исследование проводилось с 2017 по 2020 г. в течение двух последовательных этапов с разницей в 14 дней. На I этапе после установления диагноза и соответствия испытуемых критериям включения и неисклучения производился физикальный осмотр больного, измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены (СЛСКВ) на аппарате ультразвуковой диагностики Toshiba Aplio 500, забор венозной крови и мочи. Всем больным назначался пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в день.

Для верификации диагноза ЦП использованы клинические (сбор жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объема живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезенки по Курлову) и лабораторные методы исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня концентрации общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). С целью определения степени тяжести ЦП выбрана классификация заболевания по Чайлду–Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, международного нормализованного отношения или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел), которая позволяет объективно оценить исходное состояние больного и дальнейшую динамику в результате лечения. Для выявления варикозного расширения вен пищевода, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применялась эзофагогастродуоденоскопия.

При повторном осмотре оценивалась эффективность терапии с помощью определения СЛСКВ. За референтное значение этого параметра принималось $22,9 \pm 4,2$ см/с [15]. За критерий ответа на терапию пропранололом мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. С целью оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6**4 (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6**6 (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6**10 (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6**41 (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6**3(*A2549del*, rs4986774) на гемодинамический эффект пропранолола в рамках научного поиска в качестве критерия ответа принималось увеличение СЛСКВ на ≥ 10 и $\geq 20\%$ по сравнению с исходным.

Венозную кровь пациентов собирали в первый день исследования в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров *CYP2D6*4* (*G1846A*, rs3892097), *CYP2D6*6* (*T1707del*, rs5030655), *CYP2D6*10* (*C100T*, rs1065852), *CYP2D6*41* (*G2988A*, rs28371725) и *CYP2D6*3* (*A2549del*, rs4986774) выявлялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия, TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, Applied Biosystems, США) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Для оценки активности *CYP2D6* выбран метод определения отношения концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина к концентрации пинолина в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (хроматограф Agilent 1100 series). Исследования проведены на базе отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО.

В зависимости от используемого метода, объема исследуемых групп, а также математического вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики, рекомендованные для анализа результатов клинических исследований [16]. При сравнении количественных и качественных признаков проводилась оценка нормальности распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка с последующим использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (χ^2). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический статистический критерий Уилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с ЦП построена унивариативная логистическая регрессионная модель. Вычисления осуществлялись на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 Домашняя с использованием лицензионного программного продукта Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом ЦП. По гендерному признаку и возрастной структуре данная группа пациентов показала следующее распределение: 34 мужчины против 26 женщин, что составило 56,7 и 43,3% от общего числа соответственно. Основными этиологическими факторами цирроза выступали алкогольный генез – 36 (60%) человек и комбинация его с вирусным гепатитом С – 14 (23,3%) пациентов.

При проведении клинического обследования данной подгруппы пациентов выявлены различные симптомы и синдромы. Чаще прочих встречались желтуха (35 пациентов, т.е. 58,3%), асцит: ненапряженный – 44 (73,3%) пациента и напряженный – 1 больной, который требовал проведения лечебно-диагностического лапароцентеза, отеки нижних конечностей (40 человек), печеночная энцефалопатия 1 и 2-й степеней выраженности (23 и 19 больных соответственно) и полинейропатия (4 человека). Лаборатор-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЦП

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis (LC)

Клинические и лабораторные характеристики	Степень выраженности	Число пациентов	Процентное соотношение, %
Спленомегалия	–	46	77
Гиперспленизм	–	37	62
	Легкая	18	30
Анемия	Средняя	14	23
	Тяжелая	6	10
	1	11	18
ВРВП	2	21	35
	3	8	13
Печеночная гастропатия	–	12	20
	1	6	10
Асцит	2	38	63
	3	1	2
Отеки нижних конечностей	–	40	67
Гидроторакс	–	2	3
	1	23	38
Печеночная энцефалопатия	2	19	32
	3	0	0
Желтуха	–	35	58
Синдром холестаза	–	50	83
	Минимальный	37	62
Синдром цитолиза	Умеренный	17	28
	Выраженный	6	10
Гипоальбуминемия	–	43	72
Гепаторенальный синдром	–	2	3

ная диагностика выявила аналогичные основной группе больных биохимический синдром холестаза (50 пациентов, т.е. 83,3%), цитолиза (60 пациентов), гипоальбуминемии (43 больных – 71,6%), коагулопатию (11 человек – 18,3%), а также анемию различной степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая (18, 14 и 6 пациентов соответственно). Всем пациентам проведен ряд инструментальных исследований, таких как эзофагогастродуоденоскопия, которая выявила 40 (66,6%) случаев варикозного расширения вен пищевода, преимущественно 2-й степени (21 человек) и 12 (20%) пациентов с признаками печеночной гастропатии. С помощью ультразвукографии гепатобилиарной системы и селезенки у 46 (76,6%) больных выявлена спленомегалия, впоследствии приведшая к синдрому гиперспленизма у 37 пациентов. У 2 пациентов диагностирован гепаторенальный синдром (табл. 1).

Согласно современным представлениям и рекомендациям применение β -АБ не показано при гепаторенальном

Таблица 2. Зависимость активности CYP2D6 от степени тяжести ЦП**Table 2. Dependence of CYP2D6 activity on the severity of LC**

Фактор тяжести ЦП	Число пациентов	Метаболическое отношение	p
Класс по Чайлду–Пью (А/В/С)	4/27/29		0,658
Степень активности цирроза (минимальная/умеренная)	45/15	1,44±2,4	0,484

Таблица 3. Изменение СЛСКВ и показателей центральной гемодинамики на фоне терапии пропранололом больных ЦП**Table 3. Changes in the mean linear velocity of the portal vein blood flow and central hemodynamic parameters during propranolol therapy in patients with LC**

	Отвечали на терапию (n=41)		Не отвечали на терапию (n=19)	
	до лечения	через 14 дней	до лечения	через 14 дней
СЛСКВ, см/с	10,4±3,9	14,7±4,3*	14,1±5,3**	10,5±3,9**
ЧСС, уд/мин	88,3±16,1	76,1±8,0*	86,7±15,1	75,7±9,1
САД, мм рт. ст.	122,1±17,7	114,3±10,9*	130,0±16,5	115,0±8,2
ДАД, мм рт. ст.	76,1±9,5	71,6±8,2*	79,5±12,6	73,4±5,0

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия в сравнении с показателем до лечения * $p<0,05$ и в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, ответивших на терапию ** $p<0,05$.

Таблица 4. Сравнение распределения пациентов по различным клиническим факторам и генотипу**Table 4. The distribution comparison of patients by different clinical factors and genotype**

Характеристика		Отвечали на терапию	Не отвечали на терапию	Всего	χ^2	p
Генотип по CYP2D6*4	GG	32	15	47	0,006	0,937
	GA	9	4	13		
Пол	Мужчины	24	10	34	0,184	0,668
	Женщины	17	9	26		
Класс по Чайлду–Пью	A	1	3	4	4,266	0,119
	B	18	9	27		
	C	22	7	29		
Активность цирроза	Минимальная	32	13	45	0,642	0,423
	Умеренная	9	6	15		

синдроме, так как приводит к гипотензии, гипоперфузии почек и, следовательно, к усугублению почечной недостаточности. Однако у 2 пациентов, включенных в наше исследование, несмотря на наличие гепаторенального синдрома отмечались артериальная гипертензия и синусовая тахикардия, тенденция к которым сохранялась и на фоне приема пропранолола. При проведении эзофагогастродуоденоскопии у обоих больных выявлено ВРВП 3-й степени, что значительно повышает риск развития кровотечения, приводя к необходимости назначения неселективных β -АБ в минимально рекомендуемой дозе. Стоит отметить, что явления гепаторенального синдрома у этих пациентов регрессировали на фоне основного лечения, в том числе после проведения лечебно-диагностического лапароцентеза. Кроме того, согласно отечественным рекомендациям Российского общества по изучению печени нет строгого запрета на назначение неселективных β -АБ пациентам с гепаторенальным синдромом [17].

Проведено определение зависимости активности CYP2D6 от степени тяжести ЦП данной группы больных.

Для этого сопоставлялось метаболическое отношение концентрации пинолина и его метаболита в моче со степенью активности ЦП и его классом по Чайлду–Пью (табл. 2). Статистической значимости этой зависимости не выявлено ($p>0,05$).

Допплерографически определена СЛСКВ до начала лечения пропранололом и через 14 сут на фоне терапии. Как показано в табл. 3, из всех 60 пациентов положительная гемодинамика наблюдалась у 41 человека. СЛСКВ увеличилась с $10,4\pm3,9$ до $14,7\pm4,3$ см/с ($p<0,001$), среднее снижение ЧСС – $11,4$ уд/мин ($p<0,001$), систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД) – $8,05$ ($p=0,006$) и $4,51$ мм рт. ст. ($p=0,037$) соответственно.

Проведено определение зависимости изменения показателя скорости кровотока воротной вены от пола пациентов, класса ЦП по Чайлду–Пью и его активности. В табл. 4 представлено сравнение распределения респондентов и пациентов, не ответивших на терапию, по различным клиническим факторам и генотипу, результаты сравнения которых не выявили статистической значимости, что говорит

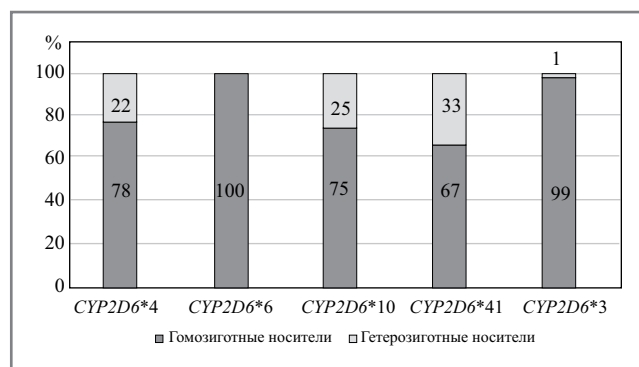


Рис. 1. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с ЦП.

Fig. 1. Distribution of genotypes for the studied polymorphic markers in patients with LC.

об отсутствии весомого влияния этих факторов на гемодинамический эффект пропранолола.

Всем 60 пациентам проведено фармакогенетическое тестирование с целью детекции полиморфных маркеров *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* и *CYP2D6*3*. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено на **рис. 1**. По полиморфному маркеру *G1846A* генотип GG выявили у 47 (78%) пациентов, GA – у 13 (22%), гомозигот AA в исследуемой выборке не наблюдалось. По полиморфному маркеру *T1707del* все (100%) пациенты оказались носителями генотипа TT. По полиморфному маркеру *C100T* генотип CC имелся у 45 (75%) пациентов, CT – у 15 (25%). По полиморфному маркеру *G2988A* генотип GG определялся у 40 (67%) пациентов, GA – у 10 (33%), AA – 0. По полиморфному маркеру *A2549del* генотип AA выявлен у 58 (99%) пациентов, Adela – у 2 (1%).

С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с ЦП построено три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на терапию пропранололом (увеличение линейной скорости кровотока воротной вены), а независимой переменной выступал генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6*.

На I этапе анализа полученных данных за критерий ответа на терапию мы принимали любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным. По результатам такого регрессионного анализа статистически значимого влияния носительства полиморфизма гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола не выявлено (**табл. 5**).

На II этапе критерием положительного ответа являлось увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$. Всего 36 пациентов показали увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$ от исходного со значимой динамикой на 4,8 см/с. Из них выявлено 30 носителей гомозиготного генотипа GG и 6 гетерозигот GA. Статистическая значимость не установлена. Результаты представлены в **табл. 6**.

На III этапе за критерий положительного гемодинамического ответа мы принимали увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$. У 29 больных наблюдалось увеличение этого показателя на $\geq 20\%$ от исходного с динамикой на 5,5 см/с. Из них выявлено 26 носителей гомозиготного генотипа GG и 3 гетерозигот GA ($p < 0,005$). В этом случае регрессионный анализ выявил наличие статистически значимого влияния

Таблица 5. Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным)

Table 5. The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6*4* on the propranolol effect of (the response criterion is any increase in the mean portal vein linear velocity compared to baseline)

Генотип	Ст. ошибка	z-value	p-value
<i>CYP2D6*4</i> (1846G>A)	0,677	-0,078	0,937

Таблица 6. Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – увеличение СЛСКВ на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным)

Table 6. The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6*4* on the propranolol effect (response criterion – an increase in LBRMS of $\geq 10\%$ compared to baseline)

Генотип	Ст. ошибка	z-value	p-value
<i>CYP2D6*4</i> (1846G>A)	0,633	1,139	0,254

Таблица 7. Оценка влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффект пропранолола (критерий ответа – увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$ по сравнению с исходным)

Table 7. The carriage effect evaluation of polymorphic marker *CYP2D6*4* on the propranolol effect of (response criterion – an increase in LBRMS of $\geq 20\%$ compared to baseline)

Генотип	Ст. ошибка	z-value	p-value
<i>CYP2D6*4</i> (1846G>A)	0,720	1,966	0,049

носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола (**табл. 7**).

Подобный регрессионный анализ проведен для оценки влияния носительства полиморфных маркеров *T1707del*, *C100T*, *G2988A* и *A2549del* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом (**табл. 8**).

Исследование показало, что ни один из указанных маркеров не является прогностически значимым в качестве предиктора положительного гемодинамического эффекта β -АБ пропранолола у больных ЦП, страдающих синдромом ПГ.

Таким образом, логистический регрессионный анализ показал, что только генотип *CYP2D6* (1846G>A) оказался независимым прогнозирующим фактором положительного гемодинамического ответа (увеличение линейной скорости кровотока воротной вены) на терапию пропранололом у больных ЦП ($p=0,049$).

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6* G/G1846 наблюдается более значимое увеличение СЛСКВ на фоне терапии пропранололом в отличие от пациентов с гетерозиготным генотипом G/A1846. В ранее проведенном исследовании F. Zhang и соавт. также найдена взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами,

Таблица 8. Результаты регрессионного анализа оценки влияния носительства полиморфных маркеров *CYP2D6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* и *CYP2D6*3* на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с ЦП

Table 8. Regression analysis results of the polymorphic markers *CYP2D6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* and *CYP2D6*3* carriage effect on the hemodynamic effect of propranolol in patients with LC

Генотип	Критерий ответа	Ст. ошибка	p-value
<i>CYP2D6*6</i> (1707T>del)	Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным	0,278	0,096
	Увеличение СЛСКВ на ≥10%	0,264	0,124
	Увеличение СЛСКВ на ≥20%	0,258	0,796
<i>CYP2D6*10</i> (100C>T)	Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным	0,621	0,425
	Увеличение СЛСКВ на ≥10%	0,604	0,228
	Увеличение СЛСКВ на ≥20%	0,624	0,158
<i>CYP2D6*41</i> (2988G>A)	Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным	0,845	0,392
	Увеличение СЛСКВ на ≥10%	0,840	0,173
	Увеличение СЛСКВ на ≥20%	0,693	0,908
<i>CYP2D6*3</i> (2549A>del)	Любое увеличение СЛСКВ по сравнению с исходным	0,737	0,999
	Увеличение СЛСКВ на ≥10%	0,737	0,999
	Увеличение СЛСКВ на ≥20%	0,737	0,999

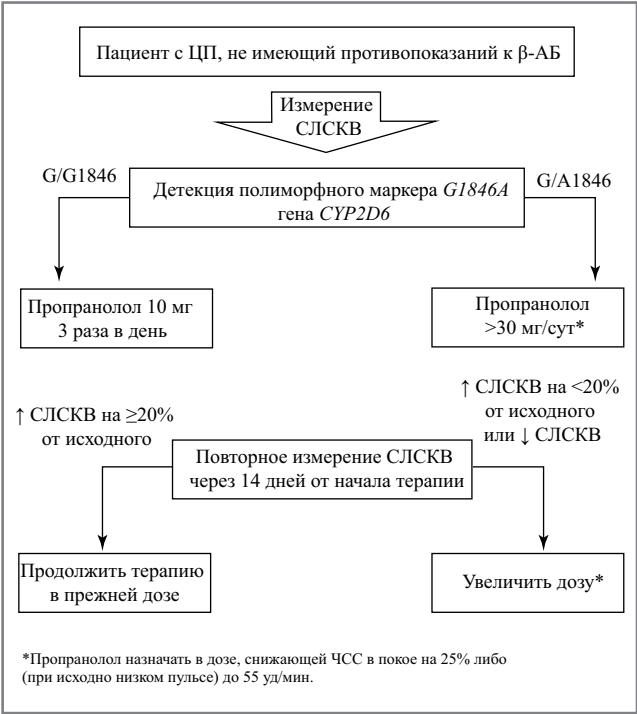


Рис. 2. Алгоритм персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными β-АБ.

Fig. 2. Algorithm for personalizing treatment of patients with LC with nonselective β-blockers.

эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6* [18]. В исследовании участвовали 30 пациентов, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. Всем больным производили измерение градиента печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Начальный и контрольный показатели градиента печеночного венозного давления в среднем составили 17,4±5,8 и 13,2±4,8 мм рт. ст. соответственно (t=5,726, p<0,001). У 20 пациентов наблюдался положительный эффект на дей-

ствие пропранолола. В среднем показатель градиента печеночного венозного давления снизился на 6,6±3,6 мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). Генотипирование по *CYP2D6*4* выявило: 20 гомозигот с CC и 10 гетерозигот с CT, 8 гомозигот с GG и 22 гетерозиготы с GC. Многомерный анализ логистической регрессии показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* является независимым фактором прогнозирования изменения градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола (p=0,033). Исследование продемонстрировало, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов китайской популяции. Стоит отметить, что в данном научном исследовании в отличие от нашего использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола (градиент печеночного венозного давления). Однако в исследовании F. Zhang и соавт. аналогично более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у пациентов с генотипом CC по сравнению с гетерозиготными носителями полиморфизма *CYP2D6 C188T* с генотипом CT [18].

Нами продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* и *CYP2D6*3* на эффективность терапии пропранололом у больных ЦП.

В исследовании М.С. Застрожина и соавт. определена зависимость эффективности и безопасности терапии галоперидолом от активности *CYP2D6* у больных алкоголизмом. Галоперидол – антипсихотический препарат, метаболизм которого осуществляется за счет цитохрома *CYP2D6*. Активность *CYP2D6* оценивалась по отношению концентрации эндогенного вещества пинолин и его метаболита (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин) в моче. Установлено, что высокая активность *CYP2D6* снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом [19]. В нашей работе также проведено определение зависимости активности *CYP2D6* от степени тяжести ЦП. Активность *CYP2D6* оценивалась нами по метаболизму эндогенного вещества пинолин. Для этого определено метаболическое отношение концентрации данного маркера и его метаболита в моче всех 60 па-

циентов. Среднее значение составило $1,44 \pm 2,4$, однако статистической значимости сравнения этой зависимости не выявлено.

Заключение

Таким образом, в качестве алгоритма персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными β -АБ мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* (1846G>A) с учетом определения динамики СЛСКВ. Для этого необходимо проводить измерение этого показателя с помощью ультразвуковой доплерографии до начала лечения β -АБ и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол считать увеличение СЛСКВ на $\geq 20\%$. Пациентам с гомозиготным генотипом GG начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день. Носителям гетерозиготного генотипа GA назначать дозу выше 30 мг/сут. При наблюдении положительного гемодинамического эффекта по изменению СЛСКВ продолжить назначение пропранолола в прежней дозе, в противном случае увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис. 2).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с ЦП неселективными β -АБ может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из ВРВП как одного из наиболее грозных осложнений ПГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90062/19.

Funding source. This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), project no. 19-315-90062/19.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода
ДАД – диастолическое артериальное давление
ПГ – портальная гипертензия
САД – систолическое артериальное давление

СЛСКВ – средняя линейная скорость кровотока воротной вены
ЦП – цирроз печени
ЧСС – частота сердечных сокращений
*CYP2D6*4* – 4-аллельный вариант генотипа цитохрома 2D6
 β -АБ – β -адреноблокаторы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int.* 2002;34(5):655-67. DOI:10.1111/liv.12360
- Andreu V, Perello A, Moitinho E, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol.* 2002;36(3):356-61. DOI:10.1016/S0168-8278(01)00300-2
- Лечение циррозов печени: методические рекомендации. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.В. Лапшина, Ч.С. Павлова. М.: М-Вести, 2003; с. 40-8 [Lechenie cirrozov pecheni: metodicheskiye rekomendacii. Pod red. VT Ivashkina, AV Lapshina, CS Pavlova. Moscow: M-Vesti, 2003; p. 40-8 (in Russian)].
- Курс клинической гепатологии. Под ред. П.П. Огурцова, Н.В. Мазурчика. М.: РУДН, 2008; [Kurs klinicheskoi gepatologii. Pod red. PP Ogurtsov, NV Mazurchik. Moscow: RUDN, 2008 (in Russian)].
- Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Вестн. новых мед. технологий.* 2007;10(1):1-7 [Pribulov SA. Correction of endothelial dysfunction and portal hypertension in liver cirrhosis with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of New Medical Technologies.* 2007;10(1):1-7 (in Russian)].
- Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., и др. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;20(6):4-60 [Ushuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, et al. Protocol for the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(6):4-60 (in Russian)].
- Павлов Ч.С., Маевская М.В., Киценко Е.А., и др. Лекарственная терапия портальной гипертензии и ее осложнений: анализ эффективности препаратов, применяемых в клинической практике, и обсуждение перспективных подходов к лечению. *Клин. медицина.* 2013;3:55-61 [Pavlov ChS, Mayevskaya MV, Kitsenko EA, et al. Drug therapy for portal hypertension and its complications: analysis of the effectiveness of drugs used in clinical practice and discussion of promising approaches to treatment. *Clinical Medicine.* 2013;3:55-61 (in Russian)].
- Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;2:4-12 [Garbuzenko DV. Experimental methods for studying portal hypertension. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;2:4-12 (in Russian)].
- D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;2:349-60. DOI:10.1517/eoph.5.2.349.26486
- Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abalde JG, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(1):34-41. DOI:10.1002/hep.21000
- Yu A, Idle JR, Herraiz T, et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindol-ethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics.* 2003;13:307-19. DOI:10.1097/01.fpc.0000054094.48725.b7
- Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 Activity. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):443-6. DOI:10.1124/dmd.108.025056
- Федосина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2012;22(5):46-55 [Fedosiya EA, Meavskaya MV, Ivashkin VT. Principles of therapy for portal hypertension in patients with

- liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):46-55 (in Russian)].
14. 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
15. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Видар-М, 2000; с. 41 [Mitkov VV. Dopplerografiia v diagnostike zabolevanii pecheni, zhelchnogo puzyria, podzheludochnoi zhelezy i ikh sosudov. Moscow: Vidar-M, 2000; p. 41 (in Russian)].
16. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 218 [Trukhacheva NV. Matematicheskaiia statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniiax s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; p. 218 (in Russian)].
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации российского общества по изучению печени и российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Meavskaya MV, Pavlov CS, et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of liver cirrhosis complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102 (in Russian)].
18. Zhang F, Duan X, Zhang M, et al. Influence of CYP2D6 and β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:829-33. DOI:10.1111/jgh.13198
19. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. и др. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. *Вестник РГМУ*. 2015;4:36-9 [Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Vestnik RGMU*. 2015;4:36-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2021



OMNIDOCOR.RU



Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.В. Маев, А.М. Мкртумян, Л.Г. Бектемирова, Д.Н. Андреев[✉], Д.Т. Дичева

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

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 180 пациентов (87 мужчин и 93 женщины) с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациенты были разделены на 4 группы по 45 человек: 1-я – пациенты без СД, получавшие классическую тройную схему эрадикации; 2-я – пациенты с СД 2, получавшие классическую тройную схему эрадикации; 3-я – пациенты без СД, которым проведена квадротерапия с препаратами висмута; 4-я – пациенты с СД 2, принимавшие квадротерапию с препаратами висмута. Эрадикационная терапия длилась 14 дней. Оценка эффективности эрадикации с использованием дыхательного теста проводилась через 4 нед после завершения курса лечения. Успешность эрадикации оценивалась отдельно для анализов методами intention-to-treat (ИТТ) и per-protocol (РР).

Результаты. Эффективность классической тройной эрадикационной терапии у пациентов с сопутствующим СД 2 составила 64,4% в группе ИТТ и 69,05% в группе РР; квадротерапии – 73,34 и 80,49% соответственно. Эффективность антихеликобактерной терапии 1-й линии выше у пациентов без СД по сравнению с группами пациентов с сопутствующим СД 2: ИТТ 83,33%, РР 88,23% и ИТТ 68,89%, РР 74,70% соответственно. Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с СД 2: при применении классической тройной терапии – 22,23%, квадротерапии – 31,12%.

Заключение. Данные проведенного исследования по эффективности и безопасности эрадикационной терапии 1-й линии позволяют рекомендовать четырехкомпонентную терапию на основе висмута для использования в клинической практике, особенно у пациентов с СД.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, сахарный диабет, эффективность эрадикационной терапии, одномоментная терапия

Для цитирования: Маев И.В., Мкртумян А.М., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2022;94(2):209–215. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201372

ORIGINAL ARTICLE

The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus

Igor V. Maev, Ashot M. Mkrtumyan, Luiza G. Bektemirova, Dmitry N. Andreev[✉], Diana T. Dicheva

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

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of eradication therapy of infection *Helicobacter pylori* in patients with *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The prospective randomized study involving 180 patients (87 men and 93 women) with *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract was carried out. The patients were divided into four groups of 45 people: 1 – patients without diabetes who received the classic triple eradication therapy; 2 – patients with type 2 DM who received the classic triple eradication therapy; 3 – patients without DM who underwent quadrotherapy with bismuth preparations; 4 – patients with type 2 DM who underwent quadrotherapy with bismuth preparations. Eradication therapy was carried out for 14 days. Evaluation of the effectiveness of eradication using a breath test was carried out 4 weeks after completion of the course of treatment. Eradication success was assessed separately for ITT and PP analyzes.

Results. The effectiveness of classical triple eradication therapy in patients with concomitant type 2 DM is 64.4% in the ITT group and 69.05% in the PP; quadrotherapy 73.34 and 80.49%, respectively. The effectiveness of first line eradication therapy is higher in patients without DM compared with groups of patients with concomitant type 2 DM: ITT 83.33%, PP 88.23% and ITT 68.89%, PP 74.70%, respectively. The incidence of side effects in patients with type 2 DM: with the use of classical triple therapy 22.23%, quadrotherapy – 31.12%.

Conclusion. The data of the study of the efficacy and safety of line I eradication therapy make it possible to recommend the four-component therapy based on bismuth for use in clinical practice, especially in patients with DM.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, diabetes mellitus, efficacy of eradication therapy, simultaneous therapy

For citation: Maev IV, Mkrtumyan AM, Bektemirova LG, Andreev DN, Dicheva DT. The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):209–215. DOI: 10.26442/00403660.2022.2.201372

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., 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

Введение

В настоящее время в развивающихся странах около 50–80% населения инфицировано *Helicobacter pylori* [1]. Это небольшие, неспорообразующие, грамотрицательные бактерии спиралевидной или изогнутой S-образной формы, длиной от 2 до 4 мкм, шириной 0,5–1,0 мкм [2]. *H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1]. Из-за характерных факторов вирулентности, которые приводят к адгезии, воспалению, колонизации, индукции провоспалительных цитокинов, дезинтеграции плотных контактов, вакуолизации и апоптозу эпителиоцитов, бактерия поражает слизистую оболочку желудка, вызывая персистирующее воспаление [1, 2]. Таким образом, инфекция *H. pylori* является одним из ведущих этиологических факторов заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка (табл. 1) [1, 3, 4].

Согласно одному из последних систематических обзоров и метаанализов М. Zamani и соавт. (2018 г.), глобальная распространенность инфекции *H. pylori* в популяции составляет 44,3% [5]. Анализ частоты инфицирования при помощи ¹³С-уреазного дыхательного теста во всех федеральных округах Российской Федерации (2019 г.) продемонстрировал, что в нашей стране средний показатель инфицированности равен 35,3% [6].

Современные консенсусные документы (Киотский глобальный консенсус 2015 г., Маастрихт-V 2016 г.) регламентируют, что антихеликобактерная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам [7, 8]. Такая тактика способствует разрешению воспалительного ответа в слизистой оболочке желудка, а также снижает риски развития *H. pylori*-ассоциированной патологии [7, 9, 10].

В настоящее время сахарный диабет (СД) стал серьезной проблемой общественного здравоохранения. Распространенность диабета во всем мире быстро растет. По данным Международной федерации диабета, в 2019 г. 463 млн человек во всем мире страдали данной патологией [11]. На территории Российской Федерации, согласно данным регистра на 1 января 2019 г., на диспансерном учете состояли 4,58 млн пациентов, страдающих СД, что составляет 3,1% населения, из которых 92% (4,2 млн человек) – с СД 2-го типа (СД 2) [12]. Согласно метаанализу 2017 г., обобщившему результаты 79 исследований (57 397 лиц), распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем у лиц без данного заболевания (отношение шансов – ОШ 2,05; $p < 0,01$) [13]. Учитывая, что распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов с СД выше, чем в общей популяции, это обуславливает более высокий риск возникновения заболеваний верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с данным патогеном, у рассматриваемой категории пациентов. В этом аспекте вопросы успешной антихеликобактерной терапии при такой коморбидности являются чрезвычайно актуальными.

Таблица 1. Факторы вирулентности *H. pylori*: функция и ассоциированная патология [3]

Table 1. *H. pylori* virulence factors: function and associated pathology [3]

Фактор вирулентности	Основная функция	Ассоциированная патология
BabA/B	Адгезия	Язвенная болезнь, рак желудка
CagA	Дезагрегация плотных контактов эпителиоцитов, индукция провоспалительных цитокинов	Хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, MALT-лимфома желудка
IceA	Воспаление	Язвенная болезнь
OipA	Адгезия, воспаление	Хронический гастрит
SabA	Адгезия	Хронический гастрит
UreA/B	Колонизация	Хронический гастрит
VacA	Вакуолизация и апоптоз эпителиоцитов	Язвенная болезнь, рак желудка

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ и сопутствующим СД 2.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 180 пациентов с наличием инфекции *H. pylori*, определенной при помощи дыхательного теста, и *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ, подтвержденной по данным эзофагогастродуоденоскопии. Обследованные пациенты, в зависимости от наличия СД, были разделены на 2 пула, в каждом из которых проводилась рандомизация методом «конвертов» (рис. 1).

Пациенты были распределены по следующим группам:

- 45 пациентов без СД, которые получали классическую тройную эрадикационную терапию;
- 45 пациентов с СД 2 (45 человек), которые получали классическую тройную эрадикационную терапию;
- 45 пациентов без СД, получавшие четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата;
- 45 пациентов с СД 2, получавшие четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата.

С помощью сбора жалоб и инструментальных методов исследования (эзофагогастродуоденоскопии) оценивался

Мкртумян Ашот Мусаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии. ORCID: 0000-0003-1316-5245

Бектемирова Луиза Гильмановна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-6932-0729

Дичева Диана Тодорова – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-9224-7382

Ashot M. Mkrtumyan. ORCID: 0000-0003-1316-5245

Luiza G. Bektemirova. ORCID: 0000-0002-6932-0729

Diana T. Dicheva. ORCID: 0000-0001-9224-7382

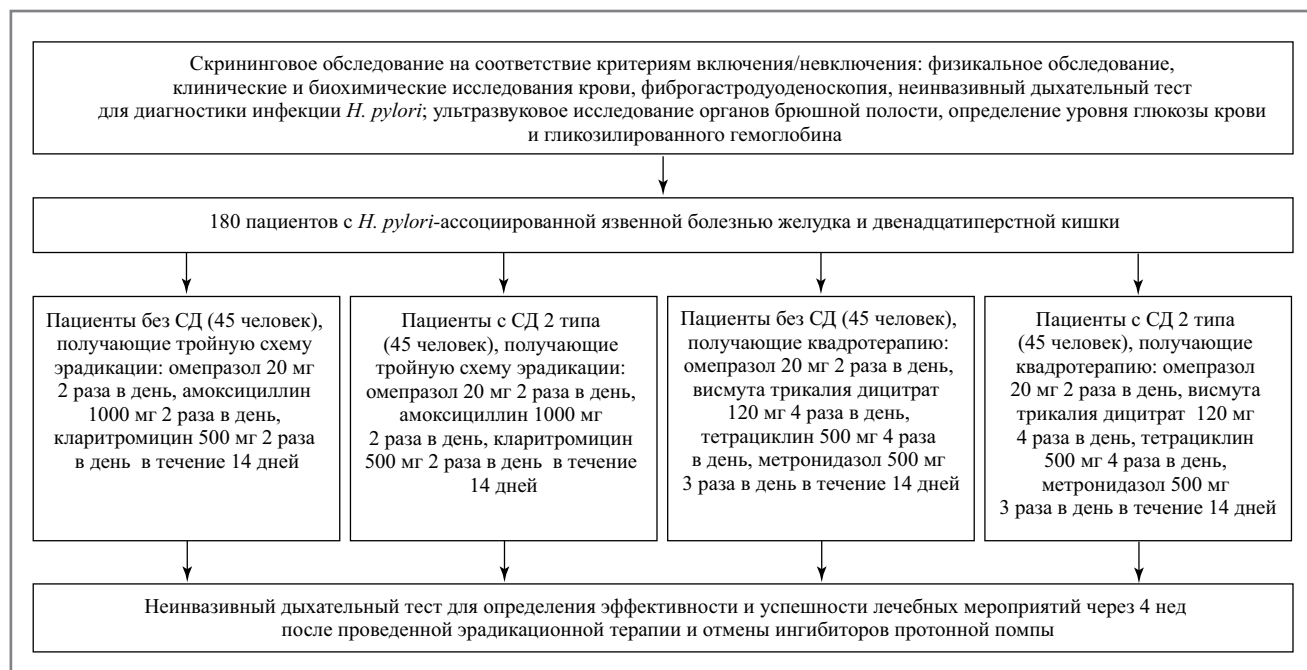


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study scheme.

Таблица 2. Выборка пациентов по группам

Table 2. Sample of patients by groups

Выборка	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ITT	45	45	45	45
PP	43	42	42	41

прогресс проводимой терапии. Эффективность проведенной эрадикационной терапии оценивалась при помощи неинвазивного дыхательного теста через 4 нед после завершения курса лечения и приема ингибиторов протонной помпы.

Успешность эрадикации оценивалась отдельно для анализов методами intention-to-treat (ITT, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и per-protocol (PP, «пациенты, полностью завершившие курс лечения “по протоколу”»). По завершении исследования проведена статистическая обработка полученных данных при помощи пакета программного обеспечения, разработанного для биомедицинских наук MedCalc, версия программы 20.013 (Бельгия), в среде Microsoft Windows 10 (США).

Настоящий протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 05–19 от 16.05.2019).

Результаты

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого обследованы 180 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ, из которых 90 пациентов страдали СД 2 и 90 пациентов были без СД. В исследовании приняли участие 87 мужчин (48,33%) и 93 женщины (51,67%). Средний возраст пациентов составил 48,35 года (95% доверительный интервал – ДИ 45,7238–50,9762).

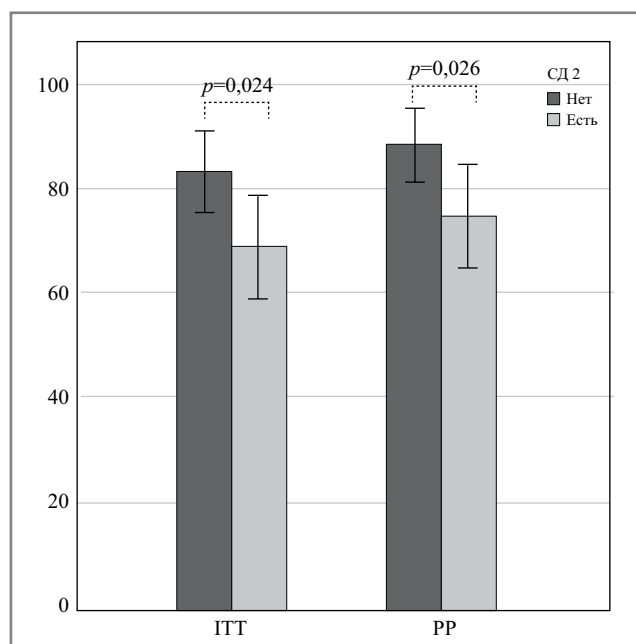


Рис. 2. Сравнительная эффективность эрадикационной терапии в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 при анализе ITT и PP.

Fig. 2. Comparative effectiveness of eradication therapy depending on the presence of concomitant type 2 diabetes in the analysis of ITT and PP.

Пациенты, не явившиеся на контрольное исследование для оценки эффективности проведенной эрадикационной терапии спустя 4 нед после отмены ингибиторов протонной помпы, и те пациенты, которые самостоятельно прекратили принимать эрадикационную терапию из-за нежелательных явлений, были исключены из выборки PP. Итоговая выборка составила: ITT – 180 человек, PP – 168 человек (табл. 2).

Таблица 3. Показатели эффективности эрадикационной терапии 1-й линии в различных группах**Table 3. Indicators of the effectiveness of eradication therapy of the 1st line in various groups**

Выборка	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ITT	36/45 (80%)	29/45 (64,4%)	39/45 (86,67%)	33/45 (73,34%)
PP	36/43 (83,72%)	29/42 (69,05%)	39/42 (92,86%)	33/41 (80,49%)

Таблица 4. Частота возникновения побочных явлений при применении эрадикационной терапии в группах**Table 4. The frequency of occurrence of side effects in the application of eradication therapy in groups**

Выборка	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ITT	26,6667 (95% ДИ 13,2309– 40,1025)	22,2222 (95% ДИ 9,5909– 34,8536)	28,8889 (95% ДИ 15,1180– 42,6598)	31,1111 (95% ДИ 17,0454– 45,1768)

Согласно полученным результатам обобщенный показатель эффективности у пациентов без диабета составил: ИТТ – 75/90 (83,4%), РР – 75/85 (88,2%), у пациентов с СД 2: ИТТ – 62/90 (68,9%), РР – 62/83 (74,7%) (рис. 2). Нами было рассчитано ОШ эффективности эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *H. pylori* в популяции с сопутствующим СД 2 и популяции без диабета. В популяции ИТТ наличие диабета достоверно снижает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 0,4429; 95% ДИ 0,2174–0,9023; $p=0,0249$). В популяции РР наличие СД также достоверно снижает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 0,3937; 95% ДИ 0,1725–0,8981; $p=0,0267$).

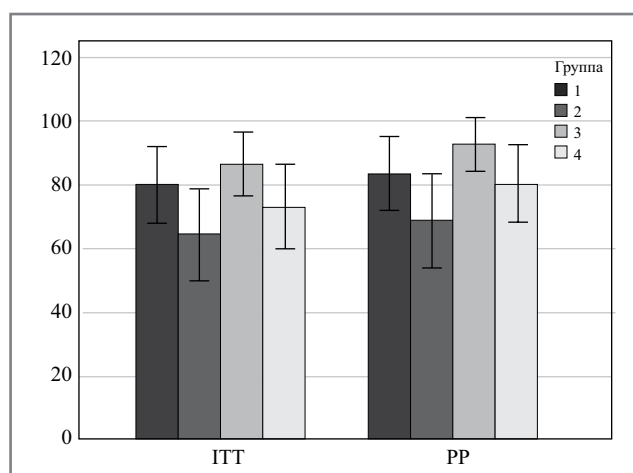
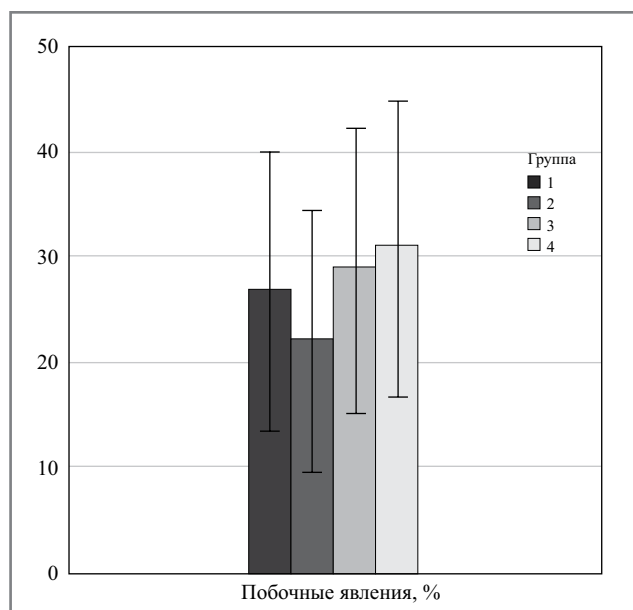
Следует отметить, что эффективность четырехкомпонентной терапии 1-й линии на основе препаратов висмута оказалась выше, чем эффективность классической тройной терапии как в группе пациентов с сопутствующим СД 2, так и в группе без диабета (табл. 3, рис. 3).

При применении эрадикационной терапии 1-й линии у пациентов наблюдались следующие побочные явления: бессонница, головная боль, диарея, дисгевзия, отсутствие аппетита, рвота, тошнота. Частота нежелательных явлений составила: у пациентов без СД, получавших тройную схему, – 26,67%; у пациентов, получавших тройную терапию, с сопутствующим СД – 22,23%; у пациентов без СД, которые принимали четырехкомпонентную терапию, – 28,89%; у пациентов с сопутствующим СД 2, принимающих четырехкомпонентную терапию, – 31,12% (табл. 4, рис. 4).

У пациентов, получавших четырехкомпонентную терапию на основе препаратов висмута, частота возникновения побочных явлений оказалась несколько выше, чем в группе пациентов, получавших классическую тройную эрадикационную терапию 1-й линии, однако без статистической значимости.

Обсуждение

H. pylori является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 3, 14]. Данный микроорганизм обнаруживается примерно у 1/2 населения планеты

**Рис. 3. Сравнительная эффективность эрадикационной терапии 1-й линии по группам пациентов при анализе ИТТ и РР.****Fig. 3. Comparative efficiency of 1st line eradication therapy by groups of patients in the analysis of ITT and PP.****Рис. 4. Частота возникновения побочных явлений в группах, получавших эрадикационную терапию 1-й линии.****Fig. 4. The frequency of occurrence of side effects in groups receiving eradication therapy of the 1st line.**

и является одним из главных этиологических факторов в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка [2, 3, 15–17]. В свою очередь, СД 2 в наши дни превращается в неинфекционную пандемию. Данное заболевание является причиной смерти 3,8 млн взрослого населения в мире и угрозой для здоровья нации [18, 19]. В ряде работ показано, что распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем у лиц без данного заболевания, что детерминирует повышенный риск развития заболеваний гастродуоденальной зоны у лиц с диабетом [13, 20]. При этом отмечено, что средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на

17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием [21].

Возможными предикторами неэффективности эрадикационной терапии у пациентов с СД могут быть следующие факторы:

- диабетическая ангиопатия слизистых оболочек ЖКТ (вследствие длительных функциональных нарушений микроциркуляции, таких как изменения капиллярного давления, кровотока и проницаемости), приводящая к нарушению абсорбции антибиотиков: гипергликемия вызывает апоптоз энтеральных нейронов и изменение в их химическом коде, что приводит к изменениям подвижности; длительная гипергликемия может индуцировать образование и накопление конечных продуктов гликирования, играющих важную роль для диабетической вегетативной нейропатии [22–24];
- у пациентов с сопутствующим СД отмечается иммунная дисфункция (нарушение функции нейтрофилов, антиоксидантной системы и гуморального иммунитета), приводящая к более частому развитию бактериальных инфекций, требующих приема антибактериальных препаратов. Регулярное назначение антибиотиков приводит к формированию резистентных штаммов *H. pylori* [24–26];
- избыточная масса тела и ожирение, ассоциированные с СД, способны оказывать отрицательный эффект на эффективность антихеликобактерной терапии из-за изменения параметров фармакокинетики лекарственных средств. Это связано с тем, что основные фармакокинетические параметры, такие как клиренс, зависят от веса пациента [27, 28].

Целью настоящего проспективного рандомизированного исследования являлась оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с наличием *H. pylori*-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ и сопутствующим СД 2 и пациентов без диабета в российской популяции. В исследовании проводился сравнительный анализ, сопоставляющий эффективность эрадикационной терапии 1-й линии (классическая тройная терапия и квадротерапия на основе препаратов висмута) у пациентов с сопутствующим СД 2 и пациентов без СД. По данным проведенного исследования отмечено, что у пациентов с сопутствующим СД 2 эффективность эрадикационной терапии ниже, чем у пациентов без СД: у пациентов без СД: ИТТ – 75/90 (83,4%), РР – 75/85 (88,2%), у пациентов с СД 2: ИТТ – 62/90 (68,9%), РР – 62/83 (74,7%). Данные нашего исследования согласуются с результатами других авторов. Так, в ряде зарубежных исследований было отмечено, что успешность эрадикационной терапии у пациентов с сопутствующим СД ниже, чем у лиц без него [29–31]. Метаанализ С. Horikawa и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 8 исследований, показал, что относительный риск неэффективной эрадикации у пациентов с СД составляет 2,19 (95% ДИ 1,65–2,90; $p < 0,001$) [32]. Подобные результаты продемонстрированы в ранних отечественных работах. Так, в исследовании А.М. Мкртумяна и соавт. (2010 г.) анализ эффективности антихеликобактерной терапии (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней) в исследуемых группах выявил достоверно более низкую эффективность эрадикационной терапии у больных СД 2 по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием (50% против 85%; $p < 0,05$) [33]. В исследовании Д.Н. Андреева и соавт. (2016 г.) достоверно более часто неуспешная эра-

дикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД 2 (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,06–0,69; $p = 0,0102$) [34].

Представляется актуальной последующая разработка темы на большем числе пациентов для идентификации и последующего внедрения в клиническую практику оптимальной схемы эрадикационной терапии, обеспечивающей высокую эффективность элиминации *H. pylori* у пациентов с сопутствующим СД 2. Последние метаанализы демонстрируют, что повышения эффективности эрадикационной терапии 1-й линии можно добиться использованием последних поколений ингибиторов протонной помпы, препарата висмута, ребамипида, а также масляной кислоты [34–40].

Заключение

В нашем исследовании отмечено, что пациенты с сопутствующим СД 2 имеют более низкую эффективность классических схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* по сравнению с пациентами, не страдающими данной патологией. Также отмечена более высокая эффективность четырехкомпонентной терапии 1-й линии на основе висмута по сравнению с классической тройной эрадикационной терапией. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать четырехкомпонентную терапию 1-й линии на основе висмута для использования в клинической практике, особенно у пациентов с СД. Необходимо дальнейшее изучение темы на большем числе пациентов для создания алгоритма диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим СД 2 в нашей стране.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests..

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 05–19 от 16.05.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol 05–19 from 16.05.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ИТТ – intention-to-treat (все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов)
РР – per-protocol (пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):4-12 (in Russian)].
2. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. DOI:10.1128/CMR.00054-05
3. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1031-42. DOI:10.1016/j.bpg.2014.10.005
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
5. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76. DOI:10.1111/apt.14561
6. Bordin D, Plavnik R, Tivanova E. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. XXXIIIrd International Workshop on *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation & Cancer, Virtual Conference, 12 September 2020. *Helicobacter.* 2020;25(1):e12745. DOI:10.1111/hel.12745
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
8. Sugano K, Tack J, Kuipers JE, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив.* 2014;3:94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(3):94-9 (in Russian)].
10. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
11. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 9th ed., 2019.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. 9th edition. Diabetes mellitus. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM221S1
13. Li JZ, Li JY, Wu TF, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:5715403. DOI:10.1155/2017/5715403
14. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter.* 2011;16(1):1-9. DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет.* 2012;8:10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection (based on the Maastricht IV consensus, Florence, 2010). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;8:10-9 (in Russian)].
16. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
18. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):S3-8. DOI:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a
19. He C, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4607-17. DOI:10.3748/wjg.v20.i16.4607
20. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med.* 2002;13(6):376. DOI:10.1016/s0953-6205(02)00094-8
21. Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Мкртумян А.М., Дичева Д.Т. Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Медицинский совет.* 2019;14:32-8 [Bektemirova LG, Andreev DN, Mkrtumyan AM, Dicheva DT. Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a systematized literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;14:32-38 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-14-32-38
22. Hosseini Masab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res.* 2019;8:15. DOI:10.4103/abr.abr_37_18
23. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2003;9(5):1126-8. DOI:10.3748/wjg.v9.i5.1126
24. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal.* 2014;30:134-40. DOI:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
25. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;6:62-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Reasons for the ineffectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;6:62-72 (in Russian)].
26. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(3):260-3. DOI:10.1080/003655200750024119

27. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450-4. DOI:10.1007/s11695-008-9477-z
28. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-91. DOI:10.1592/phco.27.8.1081
29. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713-6. DOI:10.1097/00042737-199907000-00005
30. Sargın M, Uygur-Bayramicli O, Sargın H, et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-8. DOI:10.3748/wjg.v9.i5.1126
31. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, et al. Efficacy of two different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients with type 2 diabetes and the effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspeptic symptoms in patients with diabetes: a randomized controlled study. *Am J Med Sci*. 2009;338(6):459-64. DOI:10.1097/MAJ.0b013e3181b5d3cf
32. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81-7. DOI:10.1016/j.diabres.2014.07.009
33. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;1:77-9 [Mkrtyunyan AM, Kazyulin AN, Bairova KI. Incidence and graveness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2010;1:77-9 (in Russian)].
34. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA, et al. Efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(4):75-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688475-81
35. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414-25. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
36. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
37. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. DOI:10.1111/hel.12565
38. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
39. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyy YA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200608
40. Morino Y, Sugimoto M, Nagata N, et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:759249. DOI:10.3389/fphar.2021.759249

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями

М.В. Маевская^{✉1}, Ю.В. Котовская², В.Т. Ивашкин¹, О.Н. Ткачева², Е.А. Трошина³, М.В. Шестакова³, В.В. Бредер⁴, Н.И. Гейвандова⁵, В.А. Дошцин⁶, Е.Н. Дудинская², Е.В. Ершова³, Х.Б. Кодзоева¹, К.А. Комшилова³, Н.В. Корочанская⁷, А.Ю. Майоров³, Е.Е. Мишина³, М.Ю. Надинская¹, И.Г. Никитин^{6,8}, Н.В. Погосова⁹, А.И. Тарзиманова¹, М.Ш. Шамхалова³

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁸ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Президиум экспертов: В.Т. Ивашкин, М.В. Шестакова, О.Н. Ткачева, И.Г. Никитин

Научные координаторы: М.В. Маевская, Ю.В. Котовская

Аннотация

Национальный мультидисциплинарный Консенсус подготовлен при участии Национальной медицинской Ассоциации по изучению сочетанных заболеваний (НАСЗ), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российской Ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), Национального общества профилактической кардиологии, Профессионального фонда содействия развитию медицины «ПРОФМЕДФОРУМ».

Цель мультидисциплинарного консенсуса – в подробном анализе течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и основных ассоциированных с ней состояний. Дано определение НАЖБП, описаны ее распространенность, методы диагностики таких составляющих, как стеатоз, воспаление и фиброз. Проанализирована связь НАЖБП с рядом кардиометаболических заболеваний (артериальной гипертензией, атеросклерозом, тромботическими осложнениями, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией и др.), хронической болезнью почек и риском развития гепатоцеллюлярного рака. Представлен обзор немедикаментозных методов лечения НАЖБП и современных возможностей фармакотерапии. Рассмотрены возможности новых молекул в лечении НАЖБП: агонистов ядерных рецепторов, антагонистов провоспалительных молекул и т.п. Описаны положительные свойства и недостатки применяемых в настоящее время препаратов (витамин Е, тиазолидиндионы и др.). Особое внимание уделено мультитаргетной молекуле урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении НАЖБП как мультифакторного заболевания. Рассмотрены ее противовоспалительные, антиоксидантные и цитопротективные свойства, способность через модуляцию аутофагии уменьшать стеатоз – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, уменьшать воспаление и печеночный фиброз. Продемонстрированы способности урсодезоксихолевой кислоты влиять на гомеостаз глюкозы и липидов, оказывать антиканцерогенное действие. В Консенсусе выработаны положения для практикующих врачей по оптимизации диагностики и лечения НАЖБП и связанных с ней общими патогенетическими звеньями кардиометаболических заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, хроническая болезнь почек, диагностика, немедикаментозная терапия, фармакотерапия, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошцин В.А., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Маевская Марина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., врач-гастроэнтеролог ЛДО №3 УКБ №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(903)779-44-03; e-mail: liver.orc@mail.ru

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та, дир. клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист-гастроэнтеролог

✉ **Marina V. Maevskaya.** E-mail: liver.orc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8913-140X

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Vladimir T. Ivashkin. ORCID: 0000-0002-6815-6015

The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities

Marina V. Maevskaya^{✉1}, Yulia V. Kotovskaya², Vladimir T. Ivashkin¹, Olga N. Tkacheva², Ekaterina A. Troshina³, Marina V. Shestakova³, Valeriy V. Breder⁴, Natalia I. Geyvandova⁵, Vladimir L. Doshchitsin⁶, Ekaterina N. Dudinskaya², Ekaterina V. Ershova³, Khava B. Kodzoeva¹, Kseniya A. Komshilova³, Natalia V. Korochanskaya⁷, Alexander Yu. Mayorov³, Ekaterina E. Mishina³, Maria Yu. Nadinskaia¹, Igor G. Nikitin^{6,8}, Nana V. Pogossova⁹, Aida I. Tarzimanova¹, Minara Sh. Shamkhalova³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁴Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁵Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁷Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁸National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia;

⁹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Expert board: V.T. Ivashkin, M.V. Shestakova, O.N. Tkacheva, I.G. Nikitin

Scientific coordinators: M.V. Maevskaya, Yu.V. Kotovskaya

Abstract

The National Consensus was prepared with the participation of the National Medical Association for the Study of the Multimorbidity, Russian Scientific Liver Society, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society for Preventive Cardiology, Professional Foundation for the Promotion of Medicine – Fund PROFMEDFORUM.

The aim of the multidisciplinary consensus is a detailed analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the main associated conditions. The definition of NAFLD is given, its prevalence is described, methods for diagnosing its components such as steatosis, inflammation and fibrosis are described. The association of NAFLD with a number of cardio-metabolic diseases (arterial hypertension, atherosclerosis, thrombotic complications, type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, etc.), chronic kidney disease and the risk of developing hepatocellular cancer were analyzed. The review of non-drug methods of treatment of NAFLD and modern opportunities of pharmacotherapy are presented. The possibilities of new molecules in the treatment of NAFLD are considered: agonists of nuclear receptors, antagonists of pro-inflammatory molecules, etc. The positive properties and disadvantages of currently used drugs (vitamin E, thiazolidinediones, etc.) are described. Special attention is paid to the multi-target ursodeoxycholic acid molecule in the complex treatment of NAFLD as a multifactorial disease. Its anti-inflammatory, anti-oxidant and cytoprotective properties, the ability to reduce steatosis – an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology, reduce inflammation and hepatic fibrosis through the modulation of autophagy are considered. The ability of ursodeoxycholic acid to influence glucose and lipid homeostasis and to have an anticarcinogenic effect has been demonstrated. The Consensus statement has advanced provisions for practitioners to optimize the diagnosis and treatment of NAFLD and related common pathogenetic links of cardio-metabolic diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, inflammation, fibrosis, cardiovascular diseases, metabolic disorders, chronic kidney disease, diagnosis, pathogenesis, non-drug therapy, pharmacotherapy, ursodeoxycholic acid

For citation: Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV, Breder VV, Geyvandova NI, Doshchitsin VL, Dudinskaya EN, Ershova EV, Kodzoeva KhB, Komshilova KA, Korochanskaya NV, Mayorov AY, Mishina EE, Nadinskaia MYu, Nikitin IG, Pogossova NV, Tarzimanova AI, Shamkhalova MSh. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(2):216–253. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист-гериатр Минздрава России

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института клинической эндокринологии

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», дир. Института диабета

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. научный сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»

Гейвандова Наталья Иогановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ

Дошицин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф., каф. кардиологии ФАПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Дудинская Екатерина Наильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Valeriy V. Breder. ORCID: 0000-0002-6244-4294

Natalia I. Geyvandova. ORCID: 0000-0001-5920-5703

Vladimir L. Doshchitsin. ORCID: 0000-0001-8874-4108

Ekaterina N. Dudinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-6850

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире, поражающее от 25 до 30% взрослых жителей развитых стран, например США и России. Спектр тяжести заболевания варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Данное заболевание повышает смертность населения как за счет печеночных причин (таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР), так и внепеченочных проявлений и осложнений (таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, сахарный диабет 2-го типа – СД 2 и др.).

НАЖБП в значительной мере ассоциирована с метаболическим синдромом (МетС) и даже рассматривалась как его печеночная манифестация. Имеет место четкая ассоциация НАЖБП с ожирением, СД 2, ССЗ, хронической болезнью почек (ХБП). Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот. Это важно, поскольку первичная причина смертности у пациентов с НАЖБП, в частности в отсутствие выраженного фиброза или цирроза, связана с ССЗ, а не с болезнью печени. Следовательно, НАЖБП – мультисистемное заболевание и требует

соответствующего клинического подхода: скрининг, ранняя диагностика, лечение и профилактика повреждения печени и основных ассоциированных состояний.

РАЗДЕЛ 1. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

1.1. Определение

НАЖБП – состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя.

Выделяют несколько типов НАЖБП:

- 1) простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития ССЗ и их осложнений;
- 2) НАСГ, который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и развития ГЦР [1].

1.2. Распространенность

Общая распространенность НАЖБП в мире составляет 25,24% [2]. В России, согласно многоцентровому исследованию DIREG2, у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [3]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в

Ершова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Кодзоева Хава Багаудиновна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, гл. гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края

Майоров Александр Юрьевич – д-р мед. наук, зав. отд. прогнозирования и инноваций диабета, проф. каф. диабетологии и диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Мишина Екатерина Евгеньевна – науч. сотр. отд. прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Надинская Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н. И. Пирогова», дир. ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр»

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд. нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ekaterina V. Ershova. ORCID: 0000-0002-6220-4397

Khava B. Kodzoeva. ORCID: 0000-0001-7510-6553

Kseniya A. Komshilova. ORCID: 0000-0002-6624-2374

Natalia V. Korochanskaya. ORCID: 0000-0002-5538-9418

Alexander Yu. Mayorov. ORCID: 0000-0001-5825-3287

Ekaterina E. Mishina. ORCID: 0000-0002-5371-8708

Maria Yu. Nadinskaia. ORCID: 0000-0002-1210-2528

Igor G. Nikitin. ORCID: 0000-0003-1699-0881

Nana V. Pogosova. ORCID: 0000-0002-4165-804X

Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Minara Sh. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9% [4]. Для жителей г. Москвы в целом (популяционное исследование) этот показатель составляет 7,4% [5].

Распространенность НАСГ корректно оценить сложно, поскольку для правильного диагноза требуется биопсия печени – дорогая и инвазивная процедура. Согласно данным литературы [6] НАСГ поражает 3–5% населения мира, большинство из которых страдает несколькими сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20% пациентов развивается цирроз и/или ГЦР, что служит основной причиной смерти этих пациентов. Использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД 2 и ожирения показало, что распространенность НАСГ к 2030 г. увеличится до 15–56% [7]. Соответственно, повлиять на этот негативный сценарий могут и должны усилия работников здравоохранения во всем мире.

1.3. Патогенез

Ранее патогенез НАЖБП был представлен как теория «двух ударов» [8]. Предполагалось, что «первый удар» характеризуется увеличением содержания жира в печени и развитием стеатоза. Далее возникают митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, приводящие к развитию НАСГ и прогрессирующего фиброза. В настоящее время существует понятие мультифакторного патогенеза, включающего различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [9–11]. Одним из ключевых моментов НАЖБП является нарушение состояния системного энергетического баланса, характеризующееся избытком субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот. Основные источники, откуда доставляются свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) в печень: адипоциты (примерно 60%, т.е. имеет место повышенное высвобождение СЖК), липогенез *de novo* (около 26%, т.е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14%) [12, 13].

Инсулинорезистентность

ИР и НАЖБП тесно связаны [14, 15]. ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (мышц, жировой ткани, печени) к инсулину. На уровне адипоцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу триглицеридов (ТГ) и высвобождению СЖК в кровоток. Связанные с альбумином СЖК доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК опосредуется транспортными белками жирных кислот, CD36, кавеолинами и в меньшей степени – пассивной диффузией [16]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП из глюкозы и фруктозы происходит и усиливается липогенез *de novo* [17]. В отличие от глюкозы вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез *de novo* не регулируется гликолизом [18]. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, которые показывают корреляцию между высокоуглеводной диетой и НАЖБП. Высокое содержание сахарозы и фруктозы в пище – фактор риска развития НАЖБП. Излишнее потребление углеводов и, как следствие, повышенный уровень глюкозы в крови оказывают пагубное воздействие на клетки. Этот феномен называют глюкотоксичностью. Дан-

ная концепция неразрывно связана с ИР в печени, что проявляется повышением глюконеогенеза и снижением гликогенеза, приводящими к гипергликемии [19–21], более того, гепатоциты могут секретировать дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), которая способствует воспалению жировой ткани и ИР [22].

Стеатоз печени и липотоксичность

Условно эндогенные липиды делят на токсичные и нейтральные. Пример токсичных липидов – СЖК, пример нейтральных – ТГ. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием ТГ. Образование ТГ, по-видимому, служит адаптивным механизмом защиты печени от токсичных липидов. Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК [23]. ТГ могут экспортироваться из печени в виде частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) или сохраняться в виде липидных капель. Но липолиз этих капель вновь высвобождает СЖК обратно в печеночный пул. Регуляция этой метаболической стадии имеет важное значение в патогенезе НАСГ [12]. Среди накапливающихся в печени ЖК насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) преобладают над мононенасыщенными и полиненасыщенными, что имеет ассоциацию с прогрессированием заболевания печени. Другими липотоксическими видами липидов служат диацилглицерины, церамиды, лизофосфатидилхолин и свободный холестерин [24, 25].

Недавнее исследование показало, что диета, обогащенная насыщенными жирами, более вредна в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ, чем диета, обогащенная свободными сахарами, у мужчин с избыточным весом. Этот факт подтверждает преобладающую роль липотоксичности в патогенезе НАЖБП [26]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикулаума, лизосомальной дисфункции, активации воспаления, гибели клеток и активации воспалительных реакций вследствие летального и сублетального повреждения печеночных клеток.

Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов

Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции ЛПОНП, возрастанию роли β -пероксисомного и ω -микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита аденозинтрифосфата [27]. Митохондриальная дисфункция приводит к оксидативному стрессу, продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ) [28]. В результате ПОЛ образуются новые свободные радикалы и липидные гидроперекиси, которые под влиянием каталитической активности железа образуют вторичные (липидные) свободные радикалы. ПОЛ является основным процессом, приводящим к воспалению, активации цитокинов, повреждению гепатоцитов, стимуляции звездчатых клеток и фиброгенезу [29].

Жировая ткань как эндокринный орган

Жировая ткань является не только основным источником СЖК, но и эндокринным органом, секретирующим адипокины с системными регуляторными эффектами. Лептин и адипонектин, продуцируемые висцеральными адипоцитами, влияют на НАЖБП и другие компоненты МетС путем регуляции потребления пищи, состава жира

в организме, чувствительности к инсулину и воспаления. У пациентов с НАЖБП имеется снижение выработки про-тективного адипонектина и повышение продукции лептина. Лептин реализует свое влияние в периферических тканях путем взаимодействия со специфическими транс-мембранными рецепторами. Растворимая форма рецептора лептина (sLep-R) – основной лептин-связывающий белок. Гиперлептинемия и низкие уровни sLep-R, свидетельствующие о лептинорезистентности периферических тканей, выявляются в большей степени у пациентов с НАЖБП, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [30]. Уровни сыровоточного лептина повышены при НАСГ в сравнении со здоровыми лицами [31, 32].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами висцеральной жировой ткани имеет решающее значение в реализации медленного воспаления жировой ткани, связанного с ожирением. Активированные макрофаги жировой ткани секретируют цитокины и хемокины, включая TNF- α , IL-1 β , 6 и CCL2, которые не только вызывают локальную ИР, приводящую к нарушению регуляции липидного обмена, но и способствуют системной ИР. Имунная активация в жировой ткани, вероятно, предшествует воспалению в печени [33–36]. Выработка провоспалительных медиаторов активирует ключевые транскрипционные факторы, такие как JNK и NF- κ B, что приводит к развитию стеатогепатита. Параллельное нарушение выработки противовоспалительных адипокинов (например, адипонектина) снижает чувствительность к инсулину [37–39]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза [9, 40, 41].

Механизмы воспаления и фиброгенеза

При избыточном потоке СЖК и/или других патогенов (таких как эндотоксины) из кишечника в печень купферовские клетки их фагоцитируют и представляют им-мунной системе через рецепторы опознавания паттерна (PRRs) [42]. PRRs включают толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR4, TLR9, и нуклеотидные олигоме-ризационные доменоподобные рецепторы (NLRs) [43]. Инфламмасомы (многобелковые олигомерные комплек-сы, отвечающие за активацию воспалительного ответа) через NLR активируют каскад событий, в итоге которых продуцируются IL-1 и IL-8, способствуя активации фак-тора транскрипции NF- κ B [44, 45]. Купферовские клетки в свою очередь дифференцируются в фенотипы M1 или M2, в зависимости от внешнего индуктора; M1 вырабатывает цитокины, такие как TNF- α , IL-1 и 12, а M2 способен сти-мулировать секрецию IL-4, 10 и TGF- β [46]. IL-6 и TNF- α являются цитокинами, ответственными за прогрессирова-ние НАСГ [10, 47]. Предполагается, что подавление TLR может блокировать иммунный ответ, тем самым уменьшая степень печеночного воспаления.

В реализации воспаления в печени вовлечены также Т-хелперные лимфоциты, помогающие В-клеткам, макро-фагам и цитотоксическим Т-клеткам устранять патогены и поврежденные клетки. После иммунной активации Т-клет-ки дифференцируются в Th1, Th2 и Th17 эффекторные клетки. НАСГ характеризуется избытком Th1-производных цитокинов, таких как IFN- γ , и дефицитом Th2-производных цитокинов – IL-4, 5 и 13 [48]. Th17-клетки, продуцирую-щие IL-17, накапливаются в печени при НАСГ и усиливают воспаление и фиброз путем влияния на макрофаги и звезд-чатые клетки (ЗК) печени [12]. Цитотоксические CD8+

Т-клетки, активируемые IFN I типа, тоже аккумулируются в печени при НАЖБП, продуцируют IFN- γ и TNF- α . А их фармакологическая или генетическая абляция приводит к снижению стеатоза, ИР, воспаления и активации ЗК [49].

Гиперпродукция множества медиаторов воспаления, повреждение гепатоцитов приводят к активации ЗК печени, которые являются основным патогенетическим звеном фи-брогенеза. Активированные ЗК превращаются в миофибро-бласты, активно пролиферируют и продуцируют коллаген, фибронектин, ламинин, гиалуроновую кислоту, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [27, 29]. На-копление фибриллообразующих коллагенов (I и III типов) в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» синусои-дов, нарушению архитектоники печени, гипоксии и прогрес-сированию фиброгенеза.

Ось кишечник–печень

Среди комменсальных организмов, населяющих кишеч-ник человека, доминируют 4 основных типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. У пациен-тов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здо-ровыми людьми [50]. Важную роль в дисфункции кишеч-но-печеночной оси играют дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечно-печеночная ось характеризуется двунаправлен-ным потоком. Питательные вещества и различные соеди-нения из просвета кишечника достигают печени через пор-тальную циркуляцию; желчные кислоты, продуцируемые гепатоцитами, попадают в тонкую кишку через билиарный тракт [51]. Кишечный барьер и кишечная микробиота игра-ют важную роль в повреждении печени и прогрессирова-нии НАЖБП [52]. В норме через портальную вену в печень попадает лишь небольшое количество продуктов жизнедея-тельности бактерий. Однако бактериальный дисбиоз или изменения проницаемости кишечного барьера увеличивают приток бактерий в печень, тем самым стимулируя воспа-ление через TLR и активацию других рецепторов распозна-ния паттернов в купферовских клетках [53].

ЖК воздействуют на кишечную среду как непосред-ственно, вызывая повреждение мембраны, так и косвенно через активацию своими метаболитами специальных ре-цепторов, таких как фарнезоеидный X рецептор (FXR). ЖК синтезируются и секретируются гепатоцитами и участвуют во всасывании пищевых липидов. Они транспортируются обратно в печень путем энтерогепатической циркуляции и воздействуют на FXR, который экспрессируется также на гепатоцитах, влияя на метаболизм глюкозы и липидов [54, 55]. ЖК, благодаря своим антимикробным эффектам, модулируют взаимосвязь между микробиотой кишечника и хроническими заболеваниями печени [56] и улучшают метаболизм глюкозы путем активации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком (GPR41) в энтероци-тах [57]. Поэтому возможное воздействие на эти механиз-мы, например применение FXR-агониста, является привле-кательной стратегией в терапии НАЖБП [57].

Важную роль ЖК играют в процессе аутофагии. Ау-тофагия – процесс, при котором внутренние компоненты клетки (митохондрии, пероксисомы и эндоплазматичес-кий ретикулум) доставляются внутрь ее лизосом или ва-куолей и подвергаются в них деградации. Аутофагия спо-собствует основным функциям печени, таким как обмен липидов, гликогена и белка. Снижение функции аутофагии может способствовать снижению чувствительности к ин-сулину и повреждению печеночных клеток, накоплению

клеточных липидов, первоначальному развитию стеатоза печени и дальнейшему его прогрессированию до стеатогепатита. Средства, усиливающие аутофагию печени, обладают терапевтическим потенциалом при НАСГ [58]. В эксперименте урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активированной протеинкиназы. УДХК регулирует апоптоз и индуцирует аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax, что указывает на возможность УДХК быть перспективной терапевтической мишенью для лечения НАЖБП [59].

Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Кишечный барьер представляет собой одно-клеточный слой, включающий энтероциты, бокаловидные клетки, пучковые клетки Tufts (с хемосенсорной функцией) и клетки Панета, продуцирующие антимикробные пептиды [60–62]. Слой непроницаем для большинства растворенных веществ, которым необходим специфический переносчик для преодоления барьера, механизм, включающий трансклеточный путь. Межклеточные пространства закрыты наличием определенного апикального соединительного комплекса, т.е. плотных контактов и спаек, благодаря чему предотвращается неконтролируемая транслокация веществ и допускается активный трансклеточный транспорт через энтероциты [63]. Нарушение состава микрофлоры может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных контактов, что важно для предотвращения попадания вредных веществ из кишечника, таких как бактерии, продуцируемый ими этанол и эндотоксины, в портальный кровоток [64, 65]. Показано, что *Escherichia coli*, являющаяся преобладающим микроорганизмом при синдроме избыточного бактериального роста, может быть связана с эффектом транслокации у пациентов с НАЖБП [66].

Генетика НАЖБП

В литературе обсуждается влияние на развитие НАЖБП полиморфизма самых разных генов, кодирующих микросомальный триглицеридный трансферный протеин, эндотоксиновый рецептор CD14, ангиотензин II типа 1, TNF- α , TGF- β , супероксиддисмутазу-2, фосфатидилэтаноламинотрансферазу, аполипопротеинов C3 и E, рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs), и многих других [67–71]. Эти мутации могут повышать риск развития стеатогепатита и/или фиброза.

Наиболее сильно ассоциированным с НАСГ генетическим вариантом служит однонуклеотидный полиморфизм в гене пататиноподобного фосфолипазного домена, содержащего протеин 3 (PNPLA3) который кодирует белок липидной капли и участвует в этой липолитической стадии. Вариант I148M PNPLA (PNPLA3/ rs738409 C/G) устойчив к деградации, накапливается на липидных каплях и достаточен для индуцирования стеатоза [72]. Аллель G rs738409 ассоциирован с усиленной аккумуляцией жира в печени и воспалением [73]. Гомозиготный ген в варианте rs738409 GG свойствен пациентам с НАСГ [74, 75]. Генотип GG отмечается чаще и коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и степенью фиброза у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой, возникшей на фоне НАЖБП [76].

При НАЖБП, ассоциированной с ожирением, особое значение приобретает генетический полиморфизм генов адипокинов. Олигонуклеотидные полиморфизмы адипонектина 45TT и 276GT чаще встречаются при НАЖБП, чем в

общей популяции, и связаны с тяжестью заболевания печени [77]. Мутации в генах лептина и его рецептора могут приводить к гиперлептинемии и лептинорезистентности. Мутации гена рецептора лептина (Gln223Arg) могут быть фактором риска развития жировой болезни печени, а также патологии коронарных артерий [78]. Аллель 223Gln в гомозиготном состоянии наблюдается в 48,67% случаев при НАЖБП и только в 21,17% случаев у здоровых лиц [79].

1.4. Клиническая картина

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. У пациентов со стеатозом печени, как правило, нет никаких симптомов, и диагноз устанавливается случайно при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и/или исследовании биохимических показателей крови, где обнаруживается небольшое повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) и/или γ -глутамил-транспептидазы (ГГТП). Если НАСГ протекает с высокой биохимической активностью, то пациенты могут испытывать слабость и/или неприятные ощущения/боль в области правого подреберья. Клиническая картина ЦП, как правило, определяется его осложнениями, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и т.д.

1.5. Диагностика

Диагностика стеатоза печени

Для диагностики стеатоза печени возможно применение биопсии печени, при выполнении которой он будет описан и количественно выражен в процентах в комплексе с другими характеристиками гистологического препарата, такими как воспаление и фиброз. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики повреждения печени при НАЖБП, что актуально для скрининга заболевания, корректного определения всех его составляющих, прогноза и оценки эффективности лечения.

Неинвазивные методы диагностики стеатоза, основанные на сыровоточных маркерах/биометрических показателях

Для диагностики стеатоза печени предлагаются следующие как некоммерческие, так и коммерческие неинвазивные тесты. Некоммерческие тесты:

- FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени – рассчитывается на основании объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП);
- HSI (Hepatic Steatosis Index – Индекс стеатоза печени, формула: $8 \times [\text{АЛТ}/\text{АСТ}] + \text{ИМТ} [+2 \text{ для женщин}; +2, \text{ если есть СД 2}]$);
- LAP (Lipid accumulation product – продукт накопления липидов, при расчете учитываются такие параметры, как объем талии и концентрация триглицеридов);
- NAFLD-LFS (NAFLD – liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчете учитывается наличие MetC, СД 2, уровней АЛТ и АСТ).

К коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest™, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза. Некоммерческие индексы NAFLD-LFS, HSI и другие имеют ограниченное значение для количественного разграничения умеренно выраженного и тяжелого стеатоза [80].

Визуальные методы диагностики стеатоза

Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало. В большом мета-

анализе с включением 34 исследований и 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили 85% (80–89%) и 94% (87–97%) соответственно; сравнение проводилось с результатами биопсии печени. Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только выше 12,5–20%, подвержено влиянию опыта оператора, его точность снижается у пациентов с ожирением [81].

Метод количественной магнитно-резонансной томографии (MPT) позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction) в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF). Именно значение PDFF с высокой точностью соответствует массовому и объемному содержанию жира в печени. В недавнем метаанализе (6 исследований с участием 635 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП) для MPT-PDFF сводные значения AUROC для стеатоза в количестве >5%, >33%, >66% составили 0,98, 0,91 и 0,90 соответственно. Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 и 94%, 74 и 90%, 74 и 87% соответственно. Несмотря на высокую точность MPT-PDFF в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan (Фиброскан) и называется CAP (Controlled attenuation parameter). Последний метаанализ 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов опубликован в марте 2021 г., в нем результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам. Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89%) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% доверительный интервал – ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности (S0–S1 к S2–S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720–0,787). Согласно этому метаанализу оптимальное пороговое значение (по индексу Юдена) для выявления стеатоза как такового у пациентов с НАЖБП составляет 294 дБ/м (чувствительность 0,790; специфичность 0,740) [82]. CAP является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL, однако для его количественной оценки уступает методу MPT-PDFF.

Таким образом, УЗИ, несмотря на свои ограничения, остается наиболее широко используемым и приемлемым инструментом первой линии для выявления стеатоза именно в клинической практике [83].

Диагностика воспаления (НАСГ)

Диагноз НАСГ имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАЖБП с формированием и прогрессированием фиброза печени. Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление. Все другие методы, такие как СК-18 (цитокератин 18), комбинации клинических переменных, комбинация клинических переменных с вариантом PNPLA3 I148M и т.д., а также предложенные для неинва-

зивной диагностики НАСГ методы визуализации не рекомендуются к применению в клинической практике, так как имеют либо противоречивые результаты, либо дефицит валидационных исследований, либо недоступность некоторых переменных для широкого и простого воспроизведения. Таким образом, биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностики НАСГ у больных НАЖБП.

Диагностика фиброза печени

Фиброз печени – основной фактор прогноза течения НАЖБП, при этом тяжелый фиброз – независимый фактор риска развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений данного заболевания и, соответственно, как общей летальности, так и летальности от заболевания печени. Именно поэтому тяжелый фиброз использовался в качестве основного критерия оценки при разработке и валидации неинвазивных диагностических тестов для его определения.

Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров, биометрических параметров и специального оборудования. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть запатентована и находится в ограниченном доступе.

При НАЖБП применяют:

- NFS (NAFLD fibrosis score – шкала оценки фиброза при НАЖБП, основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин);
- FIB-4 (index for liver fibrosis – индекс для оценки фиброза печени, включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов);
- BARD (шкала для оценки фиброза) включает в себя 3 параметра: АСТ/АЛТ $\geq$ 0,8 – 2 балла; ИМТ $\geq$ 28 – 1 балл; наличие СД – 1 балл;
- APRI (отношение АСТ к тромбоцитам);
- AAR (отношение АСТ к АЛТ);
- eLIFT (easy liver fibrosis test – тест для неинвазивной оценки фиброза) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время;
- FibroMeterTM, FibroTestR и ELFTM – три запатентованные методики.

Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находятся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том, есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или его нет: 1,3 для FIB-4 и -1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность).

NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества:

- оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике;
- их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов;
- у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует недавний метаанализ (36 исследований с участием 9074 пациентов): AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет >90%.

К недостаткам NFS и FIB-4 относят:

- риск получения ложноположительных результатов для тяжелого фиброза – PPV<70%;

- в 1/3 случаев – неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями);
- предположительно – влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет: 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS;
- влияние ожирения и СД на результат NFS, решение проблемы – выполнять таким пациентам FIB-4, а не NFS.

Среди запатентованных сывороточных маркеров фиброза наиболее распространены FibroMeter™, FibroTest® и ELF™. FibroMeter™ используется как FibroMeterV2G (для расчета применяются тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, α -2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, мочевины, возраст и пол) и FibroMeterV3G с использованием ГГТП вместо гиалуриновой кислоты. FibroTest® включает α -2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, возраст и пол пациента, уровень билирубина и аполипопротеина A1 [84]. ELF™ (enhanced liver fibrosis test) состоит из 3 компонентов: пептид проколлагена III типа (PIIINP), гиалуриновой кислоты и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1).

В целом диагностическая точность запатентованных неинвазивных сывороточных тестов (FibroMeter™, FibroTest® и ELF™) для диагностики фиброза удовлетворительна, но их широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью и лимитированной доступностью.

Транзиентная эластография – наиболее широко применяемое устройство для определения плотности печеночной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с НАЖБП. В недавнем крупном метаанализе (17 исследований с применением М-датчика и включением 2642 пациентов; 3 исследования с применением XL-датчика и включением 318 пациентов) сообщается о хорошей диагностической точности этого метода для выявления тяжелого фиброза, т.е. фиброза 3 ст. (AUC 0,87 для М-датчика и 0,86 – для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для М-датчика и 0,94 – для XL-датчика) [85].

В клинической практике нет полного согласия относительно пороговых значений плотности ткани печени для диагностики тяжелого фиброза при НАЖБП, согласно последним данным предлагается значение >8 кПа, чувствительность – 93% [86]. Результат транзиентной эластографии подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степень выраженности стеатоза.

Измерение плотности ткани печени посредством метода сдвиговой волны, которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с НАЖБП ограничены.

Самые точные результаты определения плотности ткани получают методом магнитно-резонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность и используется преимущественно в клинических исследованиях.

В клинической практике согласно современным международным рекомендациям у пациентов с НАЖБП исключить тяжелый фиброз можно по следующим значениям различных методик неинвазивной диагностики:

- плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа;
- ELF™ $<9,8$; FibroMeter™ $<0,45$; FibroTest® $<0,48$,
- FIB-4 $<1,3$; NFS $<1,455$.

При выявлении у пациента значения более 1,3 посредством FIB-4 целесообразно подтвердить/исключить тяже-

лый фиброз одной из вышеперечисленных патентованных методик, например транзиентной эластографией либо FibroTest® и т.д.

Гистологическое исследование фиброза печени предполагает биопсию печени – инвазивную и дорогую процедуру. В настоящее время международное медицинское сообщество старается максимально заменить проведение биопсии печени неинвазивной диагностикой.

Таким образом, в диагностике НАЖБП не опираются на клиническую картину, поскольку заболевание протекает бессимптомно либо с неспецифическими симптомами. Для определения стеатоза печени в клинической практике преимущество отдается простому и доступному методу УЗИ печени, несмотря на его ограничения (способность обнаружить стеатоз печени, если его более 12,5–20%). Диагностика НАСГ (воспаление) проводится только посредством биопсии печени и гистологического исследования. Для диагностики фиброза с успехом используются методы неинвазивной диагностики (сывороточные маркеры в/без комбинации с биометрическими параметрами, методы визуальной диагностики). В клиническую практику рекомендуются следующие из них и, соответственно, пороговые значения для исключения тяжелого фиброза – основного фактора негативного сценария течения болезни: FIB-4 $<1,3$; NFS $<1,455$; ELF™ $<9,8$; FibroMeter™ $<0,45$; FibroTest® $<0,48$; плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа. Если при применении непатентованной методики FIB-4 получено значение $>1,3$ (свидетельство тяжелого фиброза), то его подтвердить/исключить целесообразно с применением одной из патентованных методик (транзиентная эластография, FibroTest® и т.д.).

1.6. Клиническое течение НАЖБП

НАЖБП – это заболевание, которое не только характеризуется прогрессирующим повреждением печени, но и связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых ССЗ и СД делают основной вклад в смертность населения. Эта проблема изучалась на большой когорте пациентов в Пенсильвании (30 000 человек) [87], число пациентов с НАЖБП составило 18 754 человека, 2/3 – женщины и 1/3 – мужчины. Все пациенты имели избыточную массу тела, их средний ИМТ составлял $38,2 \pm 10,2$ кг/м²; почти 40% страдали СД 2. Подавляющее большинство пациентов (69,9%) имели неосложненную форму НАЖБП, выраженный фиброз наблюдался в 11,7% случаев, цирроз – в 17,8%. Период наблюдения за пациентами составил в среднем 2,3 года. Прогрессирование заболевания было отмечено у 17,3% пациентов, СД 2 увеличивал его риск в 2 раза. С другой стороны, большое количество исследований четко показывает ассоциацию НАЖБП, в том числе стадию стеатоза, с удвоением риска развития СД 2 независимо от избыточного веса/ожирения и других традиционных факторов риска развития этого заболевания. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД 2. Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и ИР [88]. Артериальная гипертензия (АГ) – самостоятельный фактор риска прогрессии НАЖБП. Таким образом, течение НАЖБП ассоциировано с серьезным риском развития кардиометаболических заболеваний и осложнений.

Все это делает необходимым тщательное обследование таких пациентов с целью ранней диагностики и профилактики АГ, СД и атеросклероза. Пациенты с НАСГ – основная группа риска развития и прогрессирования фиброза, ЦП и ГЦР. Точная последовательность молекулярных событий до сих пор еще не изучена, но эпидемиологические данные демонстрируют параллельный рост распространенности ожирения, СД, НАЖБП и ГЦР. По-видимому, существуют особые патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации [89].

1.7. Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП должно включать две цели:

1. Профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза.
2. Снижение кардиометаболических факторов риска.

Принципиально лечение НАЖБП делится на немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапию.

Немедикаментозные меры

Одна из эффективных стратегий лечения НАЖБП, тесно связанная с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение и ИР, – снижение массы тела. Оно, каким бы путем ни было достигнуто, ассоциировано с уменьшением АЛТ, АСТ, ГГТП, степени воспаления, стеатоза и фиброза печени [90, 91].

Среди мероприятий по снижению массы тела ключевым для всех пациентов с НАЖБП служит модификация образа жизни – физические упражнения и диета. Эти мероприятия по показаниям могут дополняться фармакотерапией и бариатрической хирургией.

Физические упражнения. Любые аэробные упражнения, выполняемые несколько раз в неделю на протяжении длительного периода времени с интенсивностью 45–85% от максимального потребления кислорода, уменьшают содержание жира в печени [92]. В частности, скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 мес и более приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [93]. Также показана эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок на велоэргометре 3 раза в неделю в течение 12 нед: содержание жира в печени уменьшается на 27% [94].

В систематических обзорах и метаанализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения веса [92, 95–98]. Механизмы, лежащие в основе такого эффекта, изучены недостаточно. В экспериментальном исследовании на модели грызунов с ожирением снижение стеатоза печени при регулярной физической активности было опосредовано увеличением окисления ЖК в печени и уменьшением ключевых промежуточных белков, связанных с синтезом ЖК в печени *de novo* [99].

Диета. Диетические изменения остаются наиболее эффективным физиологическим средством похудения. В настоящее время для лечения НАЖБП может рекомендоваться средиземноморская диета [100], характеризующаяся высоким содержанием оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов и низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, сахара и рафинированных углеводов. Средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [101]. Соблюдение такой диеты пациентами с НАЖБП уменьшает тя-

жесть повреждения печени, опосредованное повышением чувствительности тканей к инсулину [102]. Эти результаты подтверждены в систематических обзорах [103, 104].

К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥ 500 ккал от физиологической потребности [100]. Гипокалорийная диета, применяемая на протяжении года, улучшает печеночные функциональные тесты, гистологическую картину НАСГ и уменьшает выраженность фиброза. Влияние снижения массы тела у пациентов с ожирением на улучшение биохимических и гистологических параметров печени зависит от степени похудения. Потеря веса $>5\%$ необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10% – для снижения воспаления и $>10\%$ – для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудение ассоциировано с положительным эффектом [90]. Аналогичные результаты получены в пилотном исследовании у лиц с НАЖБП при изучении влияния кетогенной диеты и уменьшения потребления фруктозы. Через 6 мес достигнуто улучшение печеночных функциональных тестов, гистологической картины НАСГ и уменьшение выраженности фиброза [105].

У худых пациентов с НАЖБП умеренная потеря веса (3–5%) приводит к ремиссии заболевания [106].

Снижение калорийности питания может достигаться за счет уменьшения содержания как жиров, так и углеводов, выраженность эффекта зависит только от процента снижения веса. При этом в любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультраобработанных продуктов [107].

Высокое потребление нерастворимых пищевых волокон в популяции коррелирует с более низкой распространенностью НАЖБП [108], а высокое содержание клетчатки в пищевом рационе способствует тому, что кишечная микробиота продуцирует короткоцепочечные ЖК, благоприятно влияющие на течение СД 2 [109].

В совокупности клинические исследования, оценивающие эффект диетических мероприятий, показывают позитивное влияние на течение НАЖБП средиземноморской диеты и ограничения калорийности питания. Комбинация гипокалорийной диеты (дефицит 500 ккал в день от физиологического) и физических упражнений (30–60 мин 3–5 раз в неделю) обеспечивает наибольший эффект [110]. Для достижения положительного эффекта у пациентов без ожирения необходимо снизить массу тела на 3–5%, с ожирением – на 7–10% [111]. Необходимо учитывать, что снижение массы тела на 5% ассоциировано с регрессией стеатоза, $\geq 7\%$ – стеатогепатита и $\geq 10\%$ – фиброза печени. Одновременно со снижением прогрессирования/регрессией НАЖБП потеря массы тела ассоциирована со значительным снижением кардиометаболических факторов риска, что делает немедикаментозные мероприятия ключевым фактором лечения. Соблюдение здорового образа жизни после достижения целевых значений снижения массы тела необходимо для обеспечения профилактики рецидива НАЖБП и протективного кардиометаболического эффекта.

Несмотря на доказанный положительный эффект похудения, около 40% пациентов не придерживаются мероприятий, направленных на снижение массы тела [112], а целевые показатели ее уменьшения для большинства пациентов служат серьезной проблемой. Значимые факторы, увеличивающие приверженность: быстрое начало потери массы тела, персонализированная обратная связь, положительное подкрепление в условиях медицинского учреждения в сочетании с постоянной поддержкой друзей и членов семьи [112, 113].

Фармакотерапия

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не существует лекарств, способных вылечить НАЖБП. Поэтому фармакологические исследования НАЖБП чрезвычайно активны и разнообразны. Они нацелены на разные метаболические пути: резистентность к инсулину и глюконеогенез, транспорт липидов и липогенез, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, экстрацеллюлярный матрикс и фиброз. Важнейшей гистологической мишенью лечения НАСГ служит фиброз, поскольку было продемонстрировано, что именно этот фактор ассоциирован с повышенным риском ССЗ, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ [114]. Существенным фактором в лечении НАЖБП служит коморбидность, поэтому оптимальный препарат должен оказывать одновременное воздействие на обе цели лечения, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Препараты, применяемые в настоящее время

Некоторые известные молекулы исследовались или продолжают исследоваться в лечении НАЖБП/НАСГ. Большинство из них активно применяется для снижения кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, таких как ожирение, дислипидемия или СД 2. Например, орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз – применяется в лечении ожирения; статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы – применяются в лечении гиперхолестеринемии и дислипидемии; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид, семаглутид и ингибиторы ДПП-4 (глиптины) – способны повышать уровень инкретинов и одобрены для лечения ожирения и СД 2. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение печеночных функциональных тестов и уменьшение стеатоза печени; влияние на фиброз не отмечено [115].

Глиазолидиндионы – класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Один из представителей этого класса – пиоглитазон в дозе 30–45 мг в день по сравнению с плацебо в нескольких исследованиях и метаанализе продемонстрировал эффективность при лечении НАСГ в отношении улучшения печеночных функциональных тестов и гистологической картины у пациентов вне зависимости от наличия СД 2 [116–118]. Препарат не рекомендуется при наличии признаков сердечной недостаточности, у пациентов, получающих высокие дозы инсулина или амлодипина, или у пациентов с анамнезом остеопороза или рака мочевого пузыря [119].

Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД 2 и ЦП [120, 121]. Они основаны на результатах исследования PIVENS, в котором витамин Е в дозе 800 международных единиц (МЕ) в день применялся на протяжении 22 мес и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого влияния на фиброз [116]. Европейские эксперты осторожны в отношении рекомендации применения витамина Е [100, 107]. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с НАСГ и СД 2 только комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ в день) и пиоглитазоном (45 мг в день), применяемая на протяжении 18 мес, оказывает эффект на гистоло-

гическую активность заболевания; влияние на фиброз не отмечено [122].

Потенциальная проблема безопасности применения высоких доз витамина Е – повышение смертности от всех причин – была обозначена в метаанализе, опубликованном в 2005 г. [123]. Однако эти данные не подтвердились в более позднем метаанализе 2011 г. [124].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывает на гепатоциты антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток СЖК из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax. Все это делает ее многообещающей молекулой в лечении НАЖБП [59].

При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг в день на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо; комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности [125].

Применение на протяжении года более высоких доз УДХК 28–35 мг/кг в день при сравнении с плацебо ассоциировано со снижением и нормализацией АЛТ, сывороточных маркеров фиброза, улучшением гликемии и снижением ИР [126].

УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [127]. Потенциальные механизмы, участвующие в снижении холестерина при назначении УДХК, не выяснены. Высказывалось предположение, что УДХК может снижать содержание холестерина, уменьшая его биосинтез за счет снижения активности гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы [128, 129] и снижения всасывания холестерина с пищей [130].

В исследовании РАКУРС показано преимущество комбинированной схемы УДХК (Урсосан®) и статинов на протяжении 6 мес в отношении уменьшения числа гепатотоксических эффектов статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [131].

Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП оценены в международном несравнительном многоцентровом исследовании «Успех», проведенном в условиях реальной клинической практики [132]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг в день. Через 24 нед в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, индекса FLI, общего ХС, ТГ, ТКИМ, а также 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator – калькулятор для расчета риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом) в подгруппе женщин. Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных функциональных тестов была наиболее заметной в течение первых 12 нед лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Целевого снижения массы тела >5% к концу исследования достигли только 31% пациентов. При сравнении подгрупп, достигших и не достигших снижения веса >5%, не получено значимых отличий по влиянию на степень снижения пече-

ночных функциональных тестов и параметров липидограммы, что позволяет рассматривать полученные результаты как эффект УДХК. Следует отметить, что у пациентов со снижением массы тела >5% отмечалось более выраженное снижение FLI при исходно более высоких показателях FLI в этой подгруппе [132].

Влияние УДХК на еще один кардиометаболический фактор риска и в то же время один из факторов патогенеза НАЖБП – параметры гликемии – показано в систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [133]. На фоне лечения УДХК в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы в крови натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина; в некоторых исследованиях также отмечено снижение уровня инсулина в плазме крови без существенного влияния на HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель для оценки ИР).

Общезвестным является факт, что у лиц с ожирением частота желчнокаменной болезни выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря веса еще больше увеличивает риск образования камней. Показано, что применение УДХК во время диеты для похудения предотвращает риск образования камней в желчном пузыре [134], а лечение УДХК после бариатрической хирургии уменьшает риск симптоматической желчнокаменной болезни [135].

Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

Препараты с потенциальным действием в отношении НАЖБП

Сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5) влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании IIb фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом 2–3-й стадии. Сеникривирок, применяемый на протяжении 2 лет, способствовал уменьшению степени тяжести фиброза в отсутствие усиления активности НАСГ в сравнении с плацебо [136].

Селонсертиб (GS-4997) – селективный низкомолекулярный ингибитор киназы-1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1), участвующий в клеточной смерти вследствие оксидативного стресса. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном с участием пациентов с гистологически верифицированным НАСГ и стадией фиброза 3, показано, что монотерапия селонсертибом (6 или 18 мг/сут) на протяжении 48 нед не приводила к уменьшению фиброза [137].

Метаболические пути в печени и их нарушения при НАЖБП регулируются преимущественно транскрипционными факторами, к которым относятся ядерные рецепторы – регуляторы оси «кишка–печень–жировая ткань». Они же контролируют гены, отвечающие за воспаление, метаболизм липидов и глюкозы, гомеостаз желчных кислот. Ядерные рецепторы представляют собой терапевтические мишени в лечении НАЖБП, особенно суперсемейство рецепторов, активируемых PPARs, FXR, конститутивный андростановый рецептор, прегнановый X рецептор и др. [138].

Обетихоловая кислота – полусинтетическое производное хенодезоксихолевой кислоты, функционирует как агонист FXR, улучшает гистологические характеристики пациентов с НАСГ без ЦП, изучается в исследовании фазы III. Анализ 18-месячного периода лечения показал, что обетихоловая кислота уменьшает фиброз в сравнении с плацебо [139]. Препарат имеет 2 основных побочных дей-

ствия: кожный зуд и повышение ЛПНП/снижение ЛПВП. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Элафибранор (GFT-505) – сильный агонист PPAR α , обладает умеренной активностью относительно PPAR β/δ , находится в фазе III клинических исследований для лечения НАСГ. Препарат продемонстрировал в клинических исследованиях хороший профиль безопасности. Элафибранор эффективен у пациентов с NAS $\geq$ 4 (NAFLD Activity Score – шкала для оценки активности НАЖБП); в случаях разрешения НАСГ также достигается уменьшение фиброза [140].

Сароглитазар – агонист PPAR α с высокой активностью и умеренной активностью для PPAR γ . В 2013 г. был одобрен в Индии для лечения дислипидемии [141]. В процессе анализа 18 исследований по применению сароглитазара у пациентов с диабетической дислипидемией оказалось, что он снижает уровень АЛТ и проявления стеатоза печени [142]. Препарат имеет хороший профиль безопасности, в настоящее время проводится несколько клинических исследований у пациентов с НАЖБП.

Пемафибрат (K-877) – селективный и высокопотентный модулятор PPAR α , основное действие оказывает на дислипидемию, изучается в клинических исследованиях фазы III у пациентов с СД 2 в аспекте влияния на частоту кардиоваскулярных осложнений. Представляет интерес в лечении НАЖБП [143].

Ланифибранор (IVA337) – пан-PPAR агонист, обладает умеренной и сбалансированной активностью на PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ . Изучается в клинических исследованиях фазы II у пациентов с НАЖБП/НАСГ, в том числе – при СД 2 [144].

В клинических исследованиях также изучаются и другие препараты, влияющие на течение НАЖБП в ее тяжелых формах, такие как эмрикасан – ингибитор каспазы, белапектин – ингибитор галектина-3, который считается профибротической молекулой.

Проводятся исследования по изучению эффективности препаратов, влияющих на кишечную проницаемость, поскольку повышенная проницаемость кишечной стенки – одно из основных патогенетических звеньев НАЖБП.

Заключение

Лечение НАЖБП преследует две основные цели: профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, снижение кардиометаболических факторов риска. Оно включает немедикаментозные меры (диета и физическая активность, направленные на снижение веса) и фармакотерапию. Клинические исследования эффекта модификации образа жизни показывают, что диета (оптимально – средиземноморская, а также низкокалорийная и кетодиета), ограничение дневной калорийности пищи и физические упражнения позитивно влияют на течение НАЖБП и приводят к уменьшению всех ее составляющих: стеатоза, воспаления и фиброза. Однако приверженность мероприятиям по снижению массы тела недостаточно высокая. Для регрессии стеатоза у пациентов с ожирением необходимо снизить массу тела на $\geq$ 5%, стеатогепатита – на $\geq$ 7%, фиброза печени – на $\geq$ 10%, у пациентов без ожирения желательно снизить массу тела на 3–5%.

Лекарственных средств, приводящих к излечению от НАЖБП, пока не существует.

Среди препаратов, применяемых в клинической практике: тиазолидинионы, витамин Е и УДХК. Одновременное действие на обе цели лечения НАЖБП показано только для УДХК. Препарат также характеризуется хорошим профилем безопасности, гепатопротективным и синергичным ги-

полипидемическим эффектом при комбинированном применении со статинами, что делает его одним из препаратов выбора при лечении всех стадий НАЖБП. Эффективность применения УДХК не зависит от достижения целевых значений снижения массы тела в отношении печеночных функциональных тестов и липидограммы. По-видимому, одновременное достижение снижения массы тела >5% за счет модификации образа жизни при терапии УДХК обеспечивает дополнительный эффект на FLI. УДХК также обеспечивает профилактику образования камней в желчном пузыре на фоне похудения.

В текущих клинических исследованиях изучаются препараты, как влияющие на воспаление и фиброз в печени, так и направленные на лечение ожирения, дислипидемии, СД 2.

1.8. НАЖБП и ГЦР

Первичный рак печени занимает 6-е место в структуре онкологических заболеваний, в большинстве случаев опухоль выявляется на поздней распространенной стадии, что перемещает ее на 4-е место среди причин онкологической смертности в мире [145]. ГЦР составляет >80% случаев первичного рака печени в мире и чаще всего развивается на фоне ЦП [146].

Увеличение заболеваемости раком печени за период с 1990 по 2015 г. на 75% объясняют во многом увеличением населения и его старением, распространенностью МетС с наиболее выраженным приростом заболеваемости, смертности и показателя потери лет жизни в Восточной Азии [120].

Эффективное лечение хронического гепатита В и С в сочетании с современной эпидемией заболеваний малоподвижного образа жизни привело к лидирующей роли НАЖБП в развитии как ЦП, так и ГЦР во многих западных странах. При этом частота выявления ГЦР в когорте больных НАЖБП составляет 0,44 на 1 тыс. человеко-лет (0,29–0,66) [147].

Патогенез ГЦР при НАЖБП/стеатогепатите сложен и мало изучен. ИР и ожирение активируют системное воспаление и проканцерогенные каскады, липотоксичность как результат накопления жира, эндоплазматический стресс и повреждение ДНК вызывают и стимулируют онкогенез [148].

Описан ряд генетических полиморфизмов для PNPLA3, TM6SF2 и MBOAT7, ассоциированных с увеличением накопления жира, выраженностью НАЖБП, развитием фиброза печени и ГЦР [149]. Все большее значение отводится нарушениям эпигенетической регуляции в некодирующих РНК и структуры метилирования ДНК как проканцерогенным драйверам; возможно, их можно будет использовать не только как диагностический инструмент в «жидкостной биопсии», но и в качестве терапевтических подходов [150].

В этих условиях большое значение приобретают недорогие, доступные и чувствительные потенциальные маркеры НАЖБП, фиброза печени и раннего ГЦР, например индекс GALAD, получивший ускоренное одобрение FDA. В расчет индекса GALAD включен пол, возраст, альфа-фетопротейн (АФП), АФП-L3 и дес-гамма-карбоксил-протромбин (DCP) [151]. В небольшом проспективном исследовании чувствительность (AUROC) индекса GALAD при выявлении раннего ГЦР у больных НАЖБП составила 0,96; значение индекса было выше у больных НАЖБП и ГЦР в сравнении с пациентами без ГЦР за 1,5 года до выявления опухоли [152].

ГЦР на фоне НАЖБП в 25–50% случаев развивается в отсутствие цирроза, чаще в распространенной стадии, что и определяет неблагоприятный прогноз [153, 154]. Скри-

нинг ГЦР у больных НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01% в популяции) и экономической неэффективностью [150].

Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения этих пациентов, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. В качестве медикаментозной профилактики может применяться метформин. Крупный метаанализ 19 исследований, объединивший 550 882 пациента, показал, что метформин уменьшает риск развития ГЦР на 48% [155].

Профилактическое действие липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин) также объясняется некоторым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом [156].

Больные НАЖБП, принимающие аспирин, как правило, с целью профилактики осложнений ССЗ, могут выигрывать и за счет снижения риска прогрессии фиброза печени и предупреждения ГЦР. В крупном исследовании у 50 275 пациентов с хроническим гепатитом В или С, получавших аспирин, отмечено достоверное снижение риска заболеваемости и смертности от рака печени [157].

В ряде исследований показан антиканцерогенный эффект УДХК, которая используется в лечении НАЖБП. В экспериментальной модели ГЦР было показано, что введение УДХК в течение 21 дня подавляет ее рост через феномен апоптоза, что делает ее кандидатом для применения в профилактике этой опухоли [158]. Ожирение как фон для развития НАЖБП также сопровождается риском развития опухолей других локализаций, в том числе колоректального рака. В настоящее время показано, что желчные кислоты могут активировать YAP (Yes Associated Protein), что способствует онкогенезу. УДХК обладает способностью подавлять передачу сигналов YAP, активируя мембранный рецептор желчных кислот, связанный с G-белком (TGR5). В модели колоректального рака УДХК ингибирует рост опухоли дозозависимым образом и снижает экспрессию YAP и Ki67 [159]. Это служит объяснением результатов более раннего рандомизированного клинического исследования с включением 1285 пациентов, оперированных по поводу колоректальной аденомы. Они были разделены на 2 группы: 661 человек получал УДХК в дозе 8–10 мг на 1 кг массы; 624 человека получали плацебо. Лечение проводилось около 3 лет с последующей оценкой частоты рецидивов в 2 группах. Было показано, что применение УДХК приводило к статистически значимому (39%) уменьшению частоты рецидивов аденомы с дисплазией высокой степени, которая имеет значительный риск прогрессирования в инвазивный колоректальный рак [160].

Выбор метода лечения ГЦР определяется распространенностью опухолевого процесса, уровнем компенсации функции печени, объективным состоянием пациента и не зависит от вероятного этиологического фактора развития рака печени. При выборе стратегии лечения пациентов с ГЦР приоритет должен отдаваться противоопухолевому специализированному лечению с использованием методов, позволяющих увеличить выживаемость.

Радикальное лечение раннего локализованного ГЦР включает резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени и применение местно-деструктивных аблятивных методов (радиочастотную, микроволновую абляцию и др.).

Паллиативное лечение ГЦР направлено на достижение контроля над проявлениями болезни, включает интервенционно-радиологическое лечение (различные виды эмбо-

лизации сосудов, питающих внутривеночные опухолевые узлы) и системную химиотерапию.

Доступная системная терапия ГЦР представлена мультикиназными ингибиторами (сорафениб, ленватиниб, регорафениб и кабозантиниб), иммунотерапией, использующей моноклональные антитела – ингибиторы контрольных точек иммунного надзора PD-1/PD-L1 и CTLA4 (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, ипилиумаб), и антиангиогенной терапией, направленной на блокаду сосудистого эндотелиального фактора роста (бевализумаб) или его клеточный рецептор (рамупизумаб).

Наилучшие результаты были получены при использовании комбинации атезолизумаба и бевализумаба в рандомизированном клиническом исследовании Imbrave150, где медиана выживаемости в группе комбинированной терапии составила 19,2 мес, достоверно выше результата в группе сорафениба (13,4 мес, относительный риск (ОР) 0,69) [161]. В подгрупповом анализе не было достоверного преимущества иммунотерапии над сорафенибом для больных с невирусной этиологией ГЦР [162].

РАЗДЕЛ 2. НАЖБП И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

2.1. Нарушения углеводного обмена

В настоящее время НАЖБП остается одним из наиболее частых заболеваний печени, которым страдают 25% взрослого населения в целом [163]. СД болеет каждый 10-й из взрослого населения, в мире таких пациентов насчитывается более 537 млн [164].

Распространенность НАЖБП при СД

Распространенность НАЖБП при СД 2 изучалась в небольшом количестве исследований и составила 69% по данным УЗИ [165] и 65% по данным протонной МР-спектроскопии [166]. В связи с тем, что в последние годы отмечен рост заболеваемости НАЖБП при различных нарушениях углеводного обмена, особую актуальность приобрел поиск причинно-следственных связей этих коморбидных состояний, новых направлений их диагностики и методов лечения.

Патогенетические связи НАЖБП и СД 2

Появились убедительные доказательства того, что часто НАЖБП предшествует развитию СД 2. Мнение о том, что НАЖБП просто является «печеночной манифестацией» МетС, устарело. НАЖБП можно рассматривать как ранний предиктор и решающий фактор в развитии СД и других клинических проявлений МетС. Недавно было предложено переименовать НАЖБП в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) на основании таких признаков, как избыточная масса тела/ожирение, СД 2 и свидетельств так называемой «метаболической дисрегуляции» [167]. Будущее покажет, поможет ли это лучше понять многообразные связи НАЖБП с СД 2.

В 2016 г. опубликован систематический обзор, посвященный взаимосвязи НАЖБП с риском развития СД 2. По данным включенных в этот обзор исследований в настоящее время есть убедительные доказательства того, что наличие НАЖБП связано с повышенным риском развития СД 2, а также того, что этот риск варьирует в зависимости от тяжести заболевания печени [168]. Опубликован анализ, посвященный многонациональному изучению атеросклероза, включающий более 3000 американцев, не страдающих СД 2, который подтверждает, что НАЖБП,

диагностированная методом компьютерной томографии, была независимо ассоциирована с двукратно повышенным риском развития СД 2 [169]. Однако для верификации этого факта требуются дальнейшие исследования с включением в анализ большего количества независимых факторов риска развития СД, таких как повышенный уровень ферритина в крови, сниженный уровень адипонектина; последние, в свою очередь, ассоциированы с наличием и тяжестью НАЖБП [168].

За прошедшие годы были предприняты значительные усилия для того, чтобы выяснить иммунопатогенетические механизмы развития НАЖБП и их взаимосвязь с СД 2. Весьма вероятно, что ключевым событием служит ИР, которая имеет место при обоих расстройствах [170]. Трудно установить, является ли ИР причиной или следствием НАЖБП, однако очень важно понимать их несомненную взаимозависимость. В течение долгих лет ученые ищут взаимосвязь между НАЖБП, СД 2, ИР, ожирением и другими метаболическими проявлениями ввиду того, что врач в своей практике наиболее часто встречается именно с коморбидным пациентом. Все эти знания направлены на поиск медикаментозных методов лечения данных патологических процессов. Учитывая то, что печеночный стеатоз более часто прогрессирует до стадии НАСГ при наличии СД 2, диагностике и лечению данных пациентов необходимо уделять особое внимание на ранней стадии.

Лечение НАЖБП в сочетании с СД 2

Последнее десятилетие характеризуется активным поиском эффективных методов лечения НАЖБП. Нормализация массы тела за счет соблюдения диеты и расширения физической активности лежит в основе немедикаментозной терапии НАЖБП. Изменение образа жизни, приводящее к снижению массы тела, не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но также ведет к уменьшению содержания жира в печени. Степень снижения массы тела ассоциирована со степенью улучшения гистологических параметров НАЖБП. В 12-месячном проспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [90] показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10%, имели улучшение показателей шкалы активности НАЖБП (NAS), у 90% пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45% была регрессия фиброза. Большой процент снижения массы тела ассоциирован с большей степенью улучшения гистологических параметров НАСГ.

Применение лекарственных средств также ориентировано на контроль над основными факторами риска этого заболевания, такими как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление. Учитывая тот факт, что СД 2 и НАЖБП имеют общие патогенетические черты, неудивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД 2, активно применяются и для лечения НАЖБП.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск сахароснижающего препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАСГ. Такой препарат должен снижать массу тела, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни.

Метформин

Лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения

НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений ГЦР и внепеченочных злокачественных опухолей [120].

Агонисты рецепторов ГПП-1

Инкретиномиметики, включая агонисты рецепторов ГПП-1, используются для лечения СД 2 и ожирения. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня печеночных трансаминаз. Агонисты РРV ГПП-1 – очень привлекательный и многообещающий метод лечения НАЖБП, однако пока еще неизвестно, оказывает ли данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же этот эффект достигается за счет снижения массы тела.

В 2016 г. закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования LEAN [171], посвященного безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование были включены 52 пациента с НАСГ: с СД 2 – 17 пациентов и без – 35; 26 из них получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед, остальные – плацебо. Всего 39% пациентов из группы, получавшей лираглутид, достигли первичной конечной точки (регресс НАСГ без ухудшения фиброза), в группе плацебо данный параметр был равен 9% ($p=0,019$). Также инициированы исследования другого препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1 – семаглутида. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования препарата семаглутид у пациентов с НАСГ и фиброзом [172]. Семаглутид обеспечил статистически значимую регрессию НАСГ (балл индекса активности заболевания NAS равен 0 или 1 для лобулярного воспаления и 0 для баллонной дистрофии гепатоцитов) без ухудшения фиброза печени (отсутствие его прогрессирования). Однако нет статистически значимой разницы между семаглутидом и плацебо относительно уменьшения фиброза. Запланированы клинические исследования III фазы. В исследованиях как лираглутида, так и семаглутида отмечено снижение сердечно-сосудистых событий.

УДХК

Большой интерес представляют полипотентные молекулы, одна из которых используется в лечении НАЖБП, а именно УДХК. В систематическом обзоре и метаанализе клинических исследований, опубликованном в 2018 г. [133], был показан эффект УДХК на гликемические параметры. Метаанализ 7 исследований с применением 8 групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии ($-3,30$ ммоль/л, 95% ДИ: $-6,36$, $-0,24$, $p=0,034$; $I^2=28,95\%$). Метаанализ 2 групп лечения показал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина ($-0,41\%$, 95% ДИ: $-0,81$, $-0,01$, $p=0,042$; $I^2=0\%$). В дополнение к этому метаанализ 4 групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: $-1,50$ мг/дл, 95% ДИ: $-2,81$, $-0,19$, $p=0,025$; $I^2=67,90\%$), но не показал существенного влияния на HOMA-IR (WMD: $-0,20$ мг/дл, 95% ДИ: $-0,42$, $0,01$, $p=0,057$; $I^2=85,34\%$). Результаты данного метаанализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированного гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

Тиазолидиндионы

PPARs играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов и чувствительности к инсулину. Пиоглитазон

используется как для лечения СД 2, так и для лечения НАСГ. По данным метаанализа, он уменьшает печеночный стеатоз, воспаление и фиброз у пациентов с НАСГ с и без СД 2 [174]. Однако негативными сторонами такого лечения остаются: прибавка массы тела, ассоциация с раком мочевого пузыря в долгосрочном периоде, риск развития остеопороза. Таким образом, как европейская, так и американская ассоциации по изучению печени рекомендуют использовать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития указанных состояний.

Прочие препараты

Препарат из группы ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин) не оказал влияния на течение НАЖБП. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулиннезависимому механизму, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. При их применении также отмечается снижение массы тела. В настоящее время на рынке наиболее известны 5 препаратов из этой группы: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин. Назначение канаглифлозина (100 или 300 мг ежедневно) в течение 52 нед ассоциировано с уменьшением сывороточных трансаминаз, этот эффект дозозависим, но влияние этого лечения на гистологическую картину печени не известно [174]. Принимая во внимание, что препараты данной группы снижают уровень глюкозы, способствуют снижению массы тела и могут улучшать чувствительность тканей к инсулину, они введены во все алгоритмы лечения СД 2 и стали объектом исследования для лечения НАЖБП у пациентов с СД 2.

Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП, пациентов с СД 2 необходимо обследовать на наличие этого заболевания печени вне зависимости от уровня печеночных ферментов. Обусловлено это в первую очередь тем, что у пациентов с СД 2 намного чаще встречается НАСГ, чем в общей популяции [100]. Аналогично рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД 2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликозилированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга. Клиницистам необходимо знать современные методики неинвазивной диагностики и терапевтических подходов для того, чтобы предотвратить или отсрочить НАЖБП, а также поддерживать открытое сотрудничество со специалистами других специальностей, учитывая коморбидность пациентов.

2.2. НАЖБП, ожирение и дислипидемия

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и MetC, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных.

У больных с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз — у 20–37%, цирроз печени — у 9–10% больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100%. Среди больных СД 2 НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов [175–178]. Таким образом, можно

выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, МетС, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [179–181].

Особенности патогенеза НАЖБП при ожирении и дислипидемии

У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП в крови, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД 2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП [100, 120, 182–185].

Диагностика

Помимо инструментов для диагностики таких составляющих НАЖБП, как стеатоз, воспаление и фиброз (см. раздел 1, подраздел 1.3), всем пациентам с ожирением и подозрением на НАЖБП рекомендовано обязательное исследование параметров липидного и углеводного обмена как составляющих метаболического синдрома.

Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением и дислипидемией

Немедикаментозная терапия. Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания [100, 120, 189–190].

Диетические рекомендации должны включать уменьшение энергетической ценности рациона за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, исключения консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой [100].

Всем пациентам с ожирением и НАЖБП рекомендуется обязательное увеличение физической активности – это ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например ходьба 30–40 мин в день, или 150–200 мин в неделю [191–194]. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность [100].

Критерием эффективности немедикаментозной терапии служит постепенное уменьшение массы тела на 7–10% от исходной, что сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени, а также приводит к снижению трансаминаз и улучшению гистологической картины НАЖБП (уменьшение стеатоза, стабилизация и регрессия фиброза печени). К каждому пациенту необходимо применять индивидуальный подход. Все рекомендации по диетотерапии должны быть выполнимыми на долгосрочной основе. В сравнительных исследованиях и низкожировая, и низкоуглеводная диеты показали положительные результаты, на основании чего можно сделать вывод, что снижение калорийности рациона важнее конкретных диетических ограничений. Вместе с этим резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела могут привести к прогрессированию

фиброза и повышению уровня сывороточных трансаминаз. Рекомендовано медленное снижение массы тела на 0,5–1 кг в месяц. Особым фактором нерационального питания, который приводит к развитию стеатоза печени, служит избыточное потребление фруктозы. Считается, что ее неблагоприятное воздействие реализуется путем *de novo* липогенеза, увеличения количества висцерального жира и отрицательного влияния на чувствительность к инсулину. В связи с этим пациентам рекомендуется ограничение потребления сладких газированных напитков, меда, сиропов и избыточного потребления фруктов с большим количеством фруктозы [96]. Много фруктозы содержится в яблоках, грушах, дыне, арбузе и сухофруктах; мало фруктозы в ягодах и цитрусовых.

Медикаментозная терапия. В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов для повышения эффективности лечения ожирения рекомендовано использование фармакотерапии (лираглутид 3,0 мг/сут, орлистат, сибутрамин), которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела [100, 120, 195–196]. Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска. Их положительные свойства значительно превосходят редкие случаи гепатотоксичности.

Бариатрическая хирургия

У больных с НАСГ без достижения положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии рекомендуется хирургическое лечение ожирения для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений с получением стабильных долгосрочных результатов. Бариатрическая хирургия не противопоказана больным с ожирением и НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза). Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз у пациентов, перенесших бариатрические операции [100, 120, 197–198].

2.3. НАЖБП, гиперурикемия и подагра

В качестве предикторов развития НАЖБП определенную роль играет мочевая кислота. Ее уровень имеет самостоятельную связь с НАЖБП. Также повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с ожирением, ИР и тяжестью поражения печени [199–200], более того – с риском более тяжелого течения НАЖБП [205].

Патогенетическое действие мочевой кислоты и болезни печени

С одной стороны, гиперурикемия и НАЖБП могут быть следствием МетС, с другой – образование кислородных радикалов в ходе ксантиноксидазной реакции синтеза мочевой кислоты может способствовать прогрессированию НАЖБП независимо от ожирения и ИР [201–204].

В исследованиях было подтверждено, что негативный эффект мочевой кислоты связан с ее способностью вызывать эндотелиальную дисфункцию, ИР, оксидативный стресс и системное воспаление, которые служат известными факторами риска развития и прогрессирования заболеваний печени любой этиологии [204–206]. Соответственно, рекомендуется определение уровня мочевой кислоты в качестве предиктора стеатоза у пациентов с НАЖБП.

Диагностика гиперурикемии

Для диагностики гиперурикемии всем пациентам с ожирением рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

Обследование пациентов с гиперурикемией и наличием в анамнезе острых приступов артрита любого периферического сустава или бурсита должно проводиться в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [207] с целью исключения диагноза подагры и включать методы лучевой (сонография, рентгенография) и, при возможности, инструментальной диагностики (поляризационная микроскопия) для поиска доказательств осаждения кристаллов моноурата натрия.

Лечение пациентов с ожирением и гиперурикемией

Немедикаментозная терапия. Пациентам с ожирением и наличием гиперурикемии и подагры рекомендуется достигать снижения массы тела на 5–10% от исходной.

Снижение массы тела рекомендуется всем пациентам с ожирением или избыточной массой тела при гиперурикемии. Рекомендуется ограничение потребления любых алкогольных напитков, фруктозосодержащих напитков и соков, пуринсодержащих продуктов животного происхождения, особенно мяса красных сортов и субпродуктов. Пациентам с ожирением и гиперурикемией рекомендуется дозированная физическая нагрузка.

Особенности медикаментозной терапии. Медикаментозное лечение ожирения у пациентов с гиперурикемией и подагрой способствует снижению сывороточного уровня мочевой кислоты, но не имеет преимуществ перед немедикаментозными методами. У пациентов с ожирением в сочетании с гиперурикемией или подагрой рекомендуется применение метформина. Для купирования или профилактики приступов артрита предпочтение должно отдаваться колхицину или НПВП, а не глюкокортикоидам.

Бариатрические методы лечения ожирения у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Хирургические методы лечения ожирения при гиперурикемии и подагре способствуют снижению сывороточного уровня мочевой кислоты в отдаленной перспективе, но должны назначаться с осторожностью, так как в первые месяцы после оперативного лечения увеличивается риск развития приступа подагрического артрита.

2.4. НАЖБП и остеопороз

Эпидемиология

Остеопороз представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире и характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением ее микроархитектоники, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению частоты низкотравматичных переломов. Международный фонд остеопороза подсчитал, что в России заболевание диагностировано у 14 млн человек, что составляет 10% населения. Еще 20 млн человек страдают остеопенией – начальной стадией остеопороза. Таким образом, в группе риска по остеопоротическим переломам уже 34 млн человек. Это число, как прогнозируют эксперты фонда, к 2050 г. вырастет на треть и составит 45 млн человек [208].

Считается, что остеопороз поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей, однако он может возникнуть и в более раннем возрасте вследствие различ-

ных заболеваний ЖКТ и печени: мальабсорбции, НАЖБП и т.д. Было установлено, что у лиц с различными заболеваниями ЖКТ повышена распространенность низкой МПК, остеопороза и остеопении. Например, ряд исследований подтвердил связь между низкой МПК и НАЖБП [209].

Патогенез

В последние годы все больше данных свидетельствует о сложном взаимодействии между процессами костного ремоделирования и НАЖБП как с точки зрения снижения МПК, так и повышенного риска остеопороза.

Большинство исследований, описывающих взаимоотношения между НАЖБП и костной тканью, проводилось в Азии. В китайской популяции была обнаружена отрицательная связь между НАЖБП и МПК как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин. Подобные результаты были обнаружены в популяции корейских мужчин [210]. Также было продемонстрировано, что НАЖБП может оказывать негативное влияние на МПК у подростков с ожирением, вероятно, за счет ИР. Ассоциация между МПК и НАЖБП была доказана у 381 женщины: средняя МПК в поясничных позвонках была ниже у пациенток с НАЖБП, чем без НАЖБП. В совокупности эти результаты указывают на то, что НАЖБП связана со снижением МПК как у детей с ожирением, так и у женщин в постменопаузе [211]. Однако неясно, можно ли экстраполировать эти результаты на другие группы населения, поскольку есть исследования с противоположными результатами.

Патогенез снижения МПК при НАЖБП в настоящее время до конца неясен. Вероятнее всего, он является многофакторным и связан с высвобождением провоспалительных, влияющих на кость, цитокинов печенью, дефицитом витамина D и снижением физической активности [212].

Один из изученных провоспалительных факторов, играющих важную роль в процессах потери МПК, – TNF- α , поскольку он ингибирует остеобластогенез параллельно с индукцией остеокластогенеза. Свой вклад в потерю МПК также вносят другие провоспалительные молекулы: IL-6 и факторы, стимулирующие колонии макрофагов. У пациентов с ожирением и/или НАЖБП сверхэкспрессируется остеопонтин, что отражает прямую связь между воспалением и остеопорозом, этот факт был подтвержден как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [213]. Остеопонтин – белок внеклеточного матрикса, называемый также секреторным фосфопротеином-1 (SPP-1) или костным сиалопротеином-1, принадлежит к семейству N-интегринсвязывающих лигандов. Считается, что физиологически он регулирует биоминерализацию в костной ткани и снижает рост и агрегацию кристаллов кальция в эпителиальных тканях. Однако в течение последних 10 лет было показано, что остеопонтин играет роль в воспалительном и иммунном ответе, росте злокачественных новообразований, СД 2 и ангиогенезе. Некоторые авторы предполагают, что остеопонтин может напрямую связывать вызванное ожирением хроническое воспаление с метаболическими нарушениями. Действительно, показано, что в печени повышенная экспрессия остеопонтина присутствует не только в гепатоцитах, но также и в воспалительных клетках. Более того, эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что в печени мышей с ожирением экспрессия остеопонтина значительно повышается, а его уровни в печени коррелируют с уровнями триацилглицерина, играющего важную роль в развитии НАЖБП [214].

Экспериментальное исследование показало, что остеопонтин-дефицитные мышцы устойчивы к остеопорозу, вызванному овариэктомией. Таким образом, можно предположить, что сверхэкспрессия остеопонтина при НАЖБП может приводить к потере костной массы и остеопорозу.

Другая молекула внеклеточного матрикса – остеопрогерин – играет центральную роль в обмене костной ткани, подавляя дифференцировку и активацию остеокластов и способствуя их апоптозу. Концентрация остеопрогерина снижается при абдоминальном ожирении, ИР и НАЖБП [215].

Биологическая активность остеопрогерина не ограничивается только костной тканью, он оказывает свое действие в других клетках и типах тканей, например Т-лимфоцитах и эндотелии крупных артерий. Доказана связь остеопрогерина, метаболических нарушений и изменения костного метаболизма: в клиническом исследовании показано, что концентрации остеопрогерина были снижены у пациентов с тяжелыми формами НАЖБП. Более того, уровень остеопрогерина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с НАСГ, чем без НАСГ, и это сильно коррелировало с жировой дегенерацией гепатоцитов, баллонной дегенерацией, внутрилобулярным воспалением и степенью фиброза.

Сывороточный остеокальцин, продуцируемый и высвобождаемый остеобластами в костной ткани, в последние годы был признан потенциальной молекулой регулирования энергетического метаболизма. Имеющиеся экспериментальные данные показывают роль остеокальцина при нарушенной толерантности к глюкозе, что связывают с его способностью уменьшать ИР за счет стимуляции выработки адипонектина жировой тканью и увеличения секреции инсулина, а также его опосредованного действия через ослабление стресса эндоплазматического ретикула посредством ингибирования пути NF-κB [216]. Однако результаты клинических данных на людях противоречивы. Тем не менее было обнаружено, что у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП наблюдается значительное снижение концентрации остеокальцина в сыворотке крови в сравнении с группой контроля независимо от ИР и наличия МетС. Предполагается, что остеокальцин играет важную протективную роль в процессе возникновения и прогрессирования НАЖБП. Более того, большинство эпидемиологических исследований показывает, что сниженный уровень остеокальцина сам по себе служит фактором риска развития НАЖБП [217]. Поскольку общепринято считать, что снижение уровня остеокальцина связано с усилением костной резорбции и потерей костной массы, разумно предположить, что у пациентов с НАЖБП более низкие концентрации остеокальцина могут быть одним из факторов, связывающих НАСГ, НАЖБП и остеопороз.

Роль витамина D в процессах костного ремоделирования хорошо изучена. Недостаточность витамина D вызывает снижение абсорбции кальция и транзитную гипокальцемию, что запускает компенсаторные процессы в виде активации паратиреоцитов и увеличения синтеза паратормона. Это приводит к усилению резорбции костной ткани, остеопорозу и патологическим переломам.

Основным источником витамина D служит эндогенное образование холекальциферола (витамина D₃) из 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах кожи под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения средней длины волны. Некоторое количество витамина D также поступает с пищей и добавками витамина D. Витамин D либо депонируется в жировой ткани, либо превращается в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] или кальцитриол в печени. Сниженный уровень витамина D обычно встречается у лиц с темной кожей, вегетарианцев и веганов, пожилых людей, при заболеваниях почек и т.д.

Ряд клинических исследований показал, что дефицит витамина D может играть роль в патофизиологии печени, в том числе при НАЖБП. Так, в некоторых клинических работах было показано, что сывороточные уровни 25(OH)D были ниже у лиц с НАЖБП или НАСГ в сравнении со здоровыми людьми. Отмечается, что это снижение было тесно связано с гистопатологическими особенностями НАЖБП, независимо от наличия или отсутствия МетС, СД и ИР. Два недавних метаанализа, включающих 23 и 9 исследований соответственно, продемонстрировали, что уровни 25(OH)D были ниже у лиц с НАЖБП/НАСГ, чем без данного заболевания [218]. Результаты исследований на животных моделях показали, что прием добавок витамина D препятствует активации звездчатых клеток печени, которые ответственны за отложение коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу. Кроме того, исследование модели НАЖБП и НАСГ на крысах продемонстрировало, что искусственный солнечный свет, который вызывал повышение уровня активной формы витамина D, снижал прогрессирование НАЖБП и НАСГ, уменьшал апоптоз гепатоцитов и выраженность процессов воспаления [219]. Исследования эффективности добавок витамина D у пациентов с НАЖБП ограничены.

В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшому, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых продемонстрировал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности [220].

Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшому, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых продемонстрировал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности [220].

Закключение

НАЖБП может выступать в качестве фактора риска снижения МПК. Патофизиологические механизмы, которые играют потенциальную роль между НАЖБП и костной системой, включают хроническое воспаление, дефицит витамина D, ИР, ожирение, сниженную физическую нагрузку. Тем не менее вопрос подтверждения физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей остается открытым.

Несмотря на новые данные, точная патогенетическая связь между НАЖБП и остеопорозом еще не до конца установлена. Так как большинство исследований сосредоточено на МПК, а не на частоте переломов костей, необходимы дополнительные исследования для понимания – следует ли обследовать пациентов с НАЖБП на наличие остеопороза. Возможно, скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП в будущем войдут в руководства по ведению этого

заболевания. Более того, многообещающие результаты некоторых клинических исследований эффективности витамина D у пациентов с НАЖБП оправдывают его добавление к медикаментозному лечению основного заболевания.

РАЗДЕЛ 3. НАЖБП И ССЗ

3.1. НАЖБП, атеросклероз и ССЗ

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП является сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения.

НАЖБП как фактор риска атеросклероза

Атеросклероз и НАЖБП имеют общие факторы риска и механизмы развития. Взаимосвязь между атеросклерозом и НАЖБП подтверждена рядом исследований, их систематических обзоров и метаанализов.

Установлена корреляция НАЖБП с субклиническим атеросклерозом сонных артерий, при этом диагноз НАЖБП основывался как на результатах биопсии печени, так и на результатах УЗИ. В исследованиях, в которых тяжесть НАЖБП определялась на основании биопсии печени, удалось установить, что выраженность атеросклероза сонных артерий нарастает по мере утяжеления НАЖБП [221, 222].

В рандомизированном контролируемом исследовании на фоне терапии полиненасыщенными жирными кислотами наблюдалось уменьшение ТКИМ, при этом предиктором регресса ТКИМ наряду с антигипертензивной терапией и более низким уровнем цитокератина (маркера НАЖБП, тесно коррелирующего с данными гистологического исследования печени) оказалось уменьшение выраженности стеатоза печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии [223]. Ассоциация между НАЖБП и атеросклерозом была подтверждена и для других артериальных бассейнов [224].

НАЖБП – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Роль НАЖБП как фактора риска развития ССЗ постулировалась долгое время, однако надежные доказательства независимого характера этой взаимосвязи появились относительно недавно. Установлено, что НАЖБП ассоциирована с повышением распространенности традиционных факторов риска ССЗ, особенно СД 2 и ожирения, однако в настоящее время накоплены данные в пользу независимой взаимосвязи НАЖБП с сердечно-сосудистым прогнозом [181].

Метаанализ 13 проспективных исследований с включением более 241 000 пациентов показал, что НАЖБП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью [225].

Метаанализ наблюдательных и ретроспективных исследований с включением 34 043 взрослых показал, что прогноз жизни пациентов с НАЖБП определяется сердечно-сосудистыми событиями в большей степени, чем печеночными осложнениями. По сравнению с лицами без НАЖБП пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск смертельных и не смертельных ССЗ (ОР 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13), при этом он значительно выше у пациентов с более тяжелым поражением печени (ОР 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [226]. Такая же закономерность (чем тяжелее поражение печени, тем выше риск) была подтверждена в исследованиях, в которых НАЖБП диагностировалась на основании биопсии: у пациентов с фиброзом печени 3–4-й стадии ОР смерти составлял 3,3 (95% ДИ

2,27–4,76) и не зависел от индекса активности печеночного процесса [227].

Пациенты с НАЖБП имеют более чем двукратное повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОР 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92) и, как следствие, повышенный риск смерти от ССЗ (ОР 1,46, 95% ДИ 1,31–1,64) [228], при этом повышение рисков не зависит от наличия АГ и дислипидемии.

По данным Фрамингемского исследования, у 3529 пациентов, подвергшихся КТ, оказалось, что НАЖБП ассоциирована с наличием субклинических маркеров атеросклероза (депозитов кальция в коронарных артериях), и эта ассоциация сохранялась после коррекции по другим метаболическим факторам риска [229].

Пациенты с «яркой» печенью по данным УЗИ, которым была выполнена коронароангиография, характеризовались значительным повышением риска стеноза коронарных артерий (ОР 2,31, 95% ДИ 1,46–3,64), и вновь эта ассоциация сохранялась после коррекции по демографическим и метаболическим факторам [230]. В когорте пациентов, которым была показана ангиография, отмечалась высокая распространенность НАЖБП (58,2%) и значительно более высокая вероятность значимого стеноза коронарных артерий у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (84,6% vs 64,1%; $p < 0,001$), результатом чего, в свою очередь, стала более высокая частота чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с НАЖБП (68,3% vs 43,4%; $p < 0,001$) [231]. Поскольку стеатоз печени может быть попутно оценен при проведении компьютерной коронароангиографии, исследовался вопрос, может ли подобная оценка улучшить стратификацию пациентов со стабильной ИБС по риску крупных сердечно-сосудистых событий. Оказалось, что выявление стеатоза печени при компьютерной коронароангиографии было ассоциировано с 4-кратным повышением риска, а включение этого фактора во Фрамингемскую шкалу позволило значительно повысить прогностическую значимость. Повышение точности стратификации по риску отмечалось в том числе и для пациентов с МетС и СД. Таким образом, оценка наличия стеатоза печени при проведении компьютерной коронарографии у пациентов со стабильной ИБС может способствовать выделению группы пациентов высокого риска развития неблагоприятных исходов [232].

Подтверждением самостоятельного значения НАЖБП стало исследование 2103 пациентов с СД 2, у которых при НАЖБП отмечалась большая частота несмертельной ИБС (инфаркта миокарда или реваскуляризации) и сердечно-сосудистой смерти, и это повышение риска сохранилось после коррекции по многочисленным метаболическим факторам риска (ОР 1,96, 95% ДИ 1,4–2,7; $p < 0,001$) [233].

Метаанализ также указывает на то, что пациенты с НАЖБП характеризуются более высоким риском развития ишемического (ОР 2,51, 95% ДИ 1,92–3,28, $p < 0,001$) и геморрагического инсульта (ОР 1,85, 95% ДИ 1,05–3,27, $p = 0,034$), и повышение этих рисков также ассоциировано с более выраженным поражением печени по данным транзитной эластографии, а у пациентов с НАЖБП наблюдался более тяжелый неврологический дефицит [131].

Механизмы взаимосвязи

В основе повышения риска атеросклероза у пациентов с НАЖБП лежит субклиническое воспаление, ИР и дислипидемия. При НАЖБП наблюдается повышение маркеров воспаления – фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), IL-6, TNF- α (для которых хорошо документирована вза-

имосвязь с атеросклерозом), а также ферритина-А. Ферритин-А, синтезируемый в печени, связан с дисфункцией эндотелия, повышением риска ишемического инсульта и атеросклероза сонных артерий. Кроме того, дисфункция эндотелия приводит к снижению высвобождения NO. Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или обе) выявляется у 20–80% пациентов с НАЖБП вследствие окисления СЖК и секреции печенью ЛПОНП. Выявляется повышение концентрации проатерогенного аполипопротеина В (апо-В), который образуется в процессе повышения продукции печеночного ХС не-ЛВП для снижения токсичности диетического холестерина. Прямой вклад в формирование атеросклеротических бляшек вносит извлечение из хиломикрон и накопление ТГ и СЖК, а также высвобождение продуктов липолиза, активирующих провоспалительные эндотелиальные факторы.

Кроме того, в повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при НАЖБП вносят вклад структурные изменения сердца, повышение риска развития нарушений сердечного ритма и тромботических рисков, описанные в других разделах.

Эффекты терапии

В контексте влияния на события, ассоциированные с атеросклерозом, наибольший интерес представляют статины, которые ингибируют синтез холестерина в печени, широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических событий и доказали свою безопасность при НАЖБП. На фоне применения статинов может наблюдаться снижение ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются данные о снижении риска ГЦР [235].

Данные исследования наблюдательной программы по изучению влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени УДХК (РАКУРС), в котором оценивались возможности УДХК в предупреждении нарушения функции печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов, продемонстрировали, что назначение УДХК дополнительно к статину по сравнению с монотерапией статином приводит к существенному снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Потенциально такой эффект может повышать приверженность пациентов терапии статинами и потенцировать их эффект в отношении сердечно-сосудистых рисков [131].

Эзетимиб снижает захват клетками кишечника ХС, поступающего с пищей, и может приводить к некоторой положительной динамике гистологических признаков НАЖБП. У пациентов с НАЖБП сохраняются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты статинов в монотерапии и в комбинации с эзетимибом [236]. Эти данные поддерживают предположение, что умеренное повышение трансаминаз и высокий индекс неалкогольного стеатоза могут быть дополнительными маркерами для идентификации пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым, возможно, показана более агрессивная профилактика атеросклеротических событий.

Фибраты не улучшают гистологическую картину НАЖБП, но обладают потенциалом в лечении атерогенных дислипидемий у пациентов с МетС и СД 2. Омега-3-полиненасыщенные ЖК убедительно показали способность улучшать гистологическую картину НАЖБП и НАСГ, однако их ценность для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий сомнительна [237].

УДХК является полипотентной молекулой с широким спектром плеiotропных эффектов. УДХК оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта. Исследование УСПЕХ («Урсодезоксихолевая кислота как средство профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях НАЖБП») показало, что назначение УДХК пациентам с НАЖБП приводит не только к снижению печеночных ферментов и маркеров поражения печени, но и снижению уровня общего ХС, ТГ и ЛПНП, а также уменьшению ТКИМ сонных артерий [132].

Заключение

НАЖБП и атеросклероз имеют общие факторы риска и механизмы прогрессирования.

НАЖБП может рассматриваться как независимый фактор риска развития ССЗ и их неблагоприятного прогноза. Лекарственные препараты, доказанно улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (статины в монотерапии и в комбинации с эзетимибом), не оказывают неблагоприятного влияния на НАЖБП и сохраняют свою эффективность у пациентов с НАЖБП. УДХК, будучи полипотентной молекулой с многочисленными плеiotропными эффектами, обладая высокой эффективностью в лечении НАЖБП, может вносить дополнительный эффект в снижение сердечно-сосудистого риска, повышая эффективность липидоснижающей терапии.

3.2. НАЖБП и АГ

АГ – многофакторное заболевание, развивающееся вследствие взаимодействия генетических, эндогенных и экзогенных факторов. АГ часто ассоциируется с метаболическими нарушениями (ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией и другими) и рассматривается как компонент МетС. Накапливается все больше данных об ассоциации НАЖБП с риском предгипертонии и АГ.

Эпидемиология

Взаимосвязь между НАЖБП и риском пред-АГ и АГ установлена в ряде поперечных и продольных исследований [238–242], она характерна для разных популяций и не зависит от привычных кардиометаболических факторов риска. Поперечные исследования указывают, что АГ встречается в 1,7–2,3 раза чаще у пациентов с НАЖБП, чем в общей популяции, и ее более высокая частота сохраняется после коррекции по уровню АЛТ и компонентам МетС [238]. При этом у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела ассоциация с АГ сильнее, чем у лиц с ожирением [239], а у пациентов без диагностированной АГ наличие НАЖБП ассоциировано с высоким нормальным уровнем САД (пред-АГ) [240].

Непосредственный вклад НАЖБП в развитие АГ остается предметом обсуждения. В нескольких продольных исследованиях продолжительностью от 6 до 9 лет показано, что непосредственно НАЖБП и такие параметры, как окружность талии, ИМТ, ГГТП, ТГ, независимо ассоциированы с новыми случаями АГ [243–245]. Ограничением этих исследований служит отсутствие прямого измерения содержания жира в печени, а отдельные компоненты, входящие в диагностические индексы НАЖБП, сами по себе одновременно служат факторами риска АГ.

Другие проспективные исследования в общих европейских и азиатских популяциях продолжительностью не менее 5 лет с использованием методов визуальной диагностики НАЖБП (УЗИ) также подтверждают, что она служит независимым фактором риска развития АГ, повышая его приблизительно в 3 раза. При этом отмечается связь между степенью выраженности печеночного процесса и риском АГ [246–248]. Интересно отметить, что у той части участников исследования, среди которых имевшая место на момент включения НАЖБП разрешилась к его концу, риск развития АГ отсутствовал. Этот факт дает основания считать, что НАЖБП – модифицируемый фактор риска развития АГ. При этом нужно помнить об ограничениях исследования, поскольку диагноз НАЖБП был установлен методом УЗИ, что не дает возможности дифференцировать ее фенотипы.

Существуют основания предполагать двустороннюю взаимосвязь и реципрокную зависимость между НАЖБП и АГ («порочный круг»): при наблюдении в течение 5–6 лет у пациентов с исходной или развившейся НАЖБП риск появления АГ в 1,5 раза выше, чем у пациентов без НАЖБП, и наоборот, исходная или появившаяся АГ повышает риск развития НАЖБП в 1,5–1,6 раза соответственно [249].

Патогенетические механизмы развития АГ при НАЖБП

Системное воспаление и ассоциированная с ним нейроморальная активация. НАЖБП ассоциирована с системным воспалительным ответом, который характеризуется повышением уровней IL-6, TNF- α , СС-хемокинового лиганда-2 [250]. Воспаление связано с активацией симпатической нервной системы (СНС). Баланс симпатического тонуса определяется взаимодействием между иммунной системой и СНС через лимфатические узлы, богато иннервируемые симпатическими нервами, и иммунными клетками, экспрессирующими адренорецепторы. Помимо СНС вклад в развитие АГ также вносит индуцированная воспалением активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). НАЖБП ассоциирована с риском развития ХБП, также являющейся фактором, способствующим АГ, с воспалением жировой ткани и нарушением адипокинового профиля с повышением уровня лептина и снижением уровня адипокинов, что также вовлечено в патогенез АГ [250].

Таким образом, НАЖБП через активацию воспалительных каскадов способствует активации СНС и РААС, локальному сосудистому и почечному воспалению, что вносит вклад в формирование АГ.

Серьезную роль в этом процессе играет ИР. Роль в патогенезе АГ метаболических и неметаболических эффектов ИР на различные органы и ткани хорошо документирована. Сосудистая ИР способствует вазоконстрикции вследствие нарушения пути, регулируемого фосфатидилинозитол-3-киназой, что приводит к снижению продукции оксида азота. ИР в почечных клубочках и трубчатках вносит вклад в задержку воды и реабсорбцию натрия [250].

Таким образом, НАЖБП приводит к системной ИР, которая является хорошо доказанным фактором патогенеза АГ.

Печень служит основным органом метаболизма гомоцистеина – важного источника окислительного стресса. НАЖБП приводит к повышению продукции и секреции гомоцистеина через aberrantный метаболизм метионина и нарушение реметилирования гомоцистеина в печени [250]. В свою очередь повышение уровня гомоцистеина служит фактором риска АГ. Кроме того, при НАЖБП повышается содержание окисленных ЛПНП и продуктов конечного

гликирования, что приводит к увеличению свободных радикалов кислорода. Принимая во внимание ключевую роль окислительного стресса в ускорении сосудистого старения при АГ, все факторы окислительного стресса при НАЖБП могут способствовать развитию АГ.

Выведение асимметричного диметиларгинина (ADMA), который является эндогенным ингибитором NO-синтазы, осуществляется в печени. Повышение уровня ADMA ассоциировано с дисфункцией эндотелия и изменениями сосудистого кровотока у пациентов с АГ. Повышение содержания гомоцистеина, наблюдаемое при НАЖБП, также играет роль в накоплении ADMA вследствие прямого ингибирования активности диметиларгинин-диметиламиногидролазы [250]. Повышение уровня ADMA у пациентов с НАЖБП не зависит от других сердечно-сосудистых факторов риска. При НАЖБП возникает дисфункция эндотелиальной NO-синтазы, что также ассоциировано с усилением вазоконстрикции и подавлением вазодилатации. Кроме того, как отмечалось ранее, при НАЖБП отмечается активации РААС и повышается уровень ангиотензина II – мощного вазоконстриктора.

НАЖБП и нарушения микробиоты кишечника тесно ассоциированы, дисбиоз способствует развитию и прогрессированию НАЖБП [251]. В то же время микробиота кишечника играет важнейшую роль в развитии АГ, в том числе ввиду ассоциации дисбиоза с повышением уровня системного воспаления. Короткоцепочечные ЖК, пропионат и ацетат, продуцируемые микробиотой из пищевой клетчатки, могут приводить к вазодилатации и обладают защитными функциями против АГ. У пациентов с НАЖБП микробное разнообразие снижается, повышается количество бактерий рода *Bacteroides* и снижается *Prevotella* [250–252]. Таким образом, происходит запуск воспалительных системных реакций, которые вносят вклад в патогенез АГ.

Терапевтическое значение

НАЖБП не является фактором, диктующим особые условия для выбора антигипертензивной терапии или целевые значения артериального давления. Лечение АГ должно проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и сочетать немедикаментозные меры (сбалансированная диета, физическая активность, снижение избыточной массы тела и др.) и медикаментозную терапию. Исходя из описанных механизмов патогенеза АГ, при НАЖБП представляется оправданным применение антигипертензивной терапии, основанной на блокаторах РААС.

Некоторые исследуемые для лечения НАЖБП молекулы (агонисты FXR, аналоги FGF21, антагонисты CCR2 и CCR5, антагонисты TLR4) влияют на описанные патогенетические пути АГ при НАЖБП и в случае их одобрения для лечения НАЖБП потенциально могут быть полезны для профилактики и лечения АГ [250].

Таким образом, НАЖБП служит независимым фактором риска развития АГ, который можно отнести к модифицируемым. Ключевыми звеньями патогенеза АГ при НАЖБП являются системное воспаление, активация СНС и РААС, ИР, окислительный стресс, нарушения микробиоты кишечника и повышенная эпителиальная проницаемость.

3.3. НАЖБП и тромботические осложнения

При НАЖБП наблюдаются нарушения всех стадий гемостаза, что объясняет повышение частоты клинически значимых тромботических осложнений, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен

(ТГВ), тромбоз портальной вены (ТПВ), риск которых при НАЖБП не зависит от ожирения или других традиционных факторов риска тромбоэмболизма.

Эпидемиология

Нарушения системы гемостаза у пациентов с НАЖБП приводят к повышению риска клинически значимых тромботических осложнений, включая артериальный тромбоз, ТПВ и системные венозные тромбозы.

Реципиенты печени с НАЖБП имеют на 55% более высокий риск ТПВ независимо от метаболических параметров [253]; он экспоненциально в 2,1 раза возрастает у кандидатов на трансплантацию печени с высоким риском наличия НАЖБП (возраст старше 60 лет с СД, АГ и ожирением). Тромботические осложнения при НАЖБП не ограничиваются системой портальной вены и включают 2–3-кратное повышение риска ТЭЛА и ТГВ [253].

Повышение уровня PAI-1 повышает риск венозного тромбоэмболизма ввиду снижения фибринолитической активности плазмы и служит независимым предиктором венозных тромботических осложнений после коррекции по другим протромботическим факторам. Повышение уровня PAI-1 представляет собой сильнейший фактор риска ТГВ, увеличивая его в 6,4 раза [254].

Особенности патогенеза тромботических осложнений при НАЖБП

Выделяют 3 стадии гемостаза. Первичный гемостаз характеризуется быстрым формированием «белого тромба», образование которого опосредовано фактором Виллебранда. Вторичный гемостаз связан с образованием фибрина при сложном взаимодействии факторов коагуляции, которые циркулируют в кровотоке в неактивной форме до активации тканевым фактором гемостаза. Третья стадия, или стадия фибринолиза, характеризуется растворением фибрина и зависит от активации плазминогена под воздействием его активаторов тканевого (tPA) или урокиназного типа (uPA) на поверхности фибринового тромба или при взаимодействии с рецептором к uPA. Дисрегуляция фибринолиза может приводить к повышению риска тромбоза или кровотечения.

НАЖБП – протромботическое состояние, пусковым фактором которого служит хроническое субклиническое воспаление [253]. Нарушения системы гемостаза прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза.

Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с абберациями образования и функциями тромбоцитов в условиях хронического воспаления. У пациентов с НАЖБП увеличивается средний объем тромбоцита, активность и агрегация тромбоцитов. Кроме того, у пациентов с НАЖБП увеличивается уровень фактора Виллебранда [255]. Однако клиническое значение повышения фактора Виллебранда остается неясным, поскольку он теснее коррелирует с характеристиками МетС, включая ИМТ и висцеральный жир, чем с гистологическими признаками НАЖБП [255]. У пациентов с НАЖБП обнаруживаются низкие уровни ADAMTS13, что также может иметь значение для нарушений первичного гемостаза [256].

НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII [257, 258] вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбоинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией [258].

Нарушения фибринолиза (третьей стадии гемостаза) также присутствуют при НАЖБП независимо от ее фенотипа (в частности, цирроза). Важную роль в этом процессе играет PAI-1 [259]. Уровни PAI-1 повышаются у пациентов с НАЖБП по мере нарастания тяжести стеатоза, активности и фиброза [254], что было подтверждено гистологически. Повышение PAI-1 снижает активность tPA, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу [253, 259]. Повышение PAI-1 удлинит время разрушения фибриновых тромбов путем физиологического ингибирования активаторов плазминогена [260].

Жировая ткань служит источником PAI-1, который функционирует как адипоцитокин и модулирует воспаление [261]. Повышение PAI-1 приводит к нарушению нормальной регуляции системы фибринолиза, что ассоциировано с повышением риска ССЗ [262]. Снижение массы тела способствует уменьшению уровня PAI-1, этот эффект аналогичен действию некоторых антидиабетических препаратов. Кроме того, PAI-1 может ускорять прогрессирование поражения печени вследствие местной ишемии ткани из-за формирования внутривенных тромбов (исчезновение паренхимы) [253].

Профилактика тромботических осложнений при НАЖБП

Изменения образа жизни, включая физические упражнения умеренной/высокой интенсивности не менее 30 мин 3–5 раз в неделю служат ключевой мерой лечения НАЖБП и профилактики тромботических осложнений [263–265].

Физические упражнения оказывают положительное влияние на систему коагуляции на всех стадиях гемостаза. Улучшение параметров первичного гемостаза реализуется через эндотелий-зависимую вазодилатацию и продукцию NO, что приводит к снижению избыточной активации и агрегации тромбоцитов [245]. Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности восстанавливают эффективность фибринолиза, а программы аэробных нагрузок в течение 3–8 мес приводят к снижению PAI-1 на 23–37% [235, 245–249]. Имеются данные и о благоприятном эффекте силовых упражнений [266].

Заключение

НАЖБП относится к протромботическим состояниям, повышающим риск артериальных и венозных тромботических осложнений. Риск тромботических осложнений растет по мере утяжеления печеночного процесса.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление служит пусковым механизмом нарушений системы гемостаза на всех ее стадиях при НАЖБП.

Регулярные физические упражнения, рекомендуемые в качестве ключевой немедикаментозной меры лечения НАЖБП, оказывают благоприятные эффекты на состояние системы гемостаза и являются неотъемлемой мерой по снижению риска тромботических осложнений при НАЖБП.

3.4. НАЖБП и артериальная жесткость

Высокая артериальная жесткость служит надежным маркером повышенного сердечно-сосудистого риска в некоторых популяциях и рассматривается как отражение кумулятивной нагрузки известных и неизвестных факторов риска на сосудистую стенку [267, 268].

В ряде исследований продемонстрирована сильная ассоциация между повышением артериальной жесткости и НАЖБП, особенно на ее продвинутых стадиях [269]. Именно этот фактор может вносить вклад в повышение риска сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

Артериальная жесткость – следствие сложного взаимодействия между стабильными и динамическими характеристиками структурных и клеточных компонентов сосудистой стенки. Повышение ее артериальной жесткости – результат действия гемодинамических и внешних факторов. Артериальная жесткость зависит от структурных и геометрических характеристик артериальной стенки, а также давления растяжения. Артериальная жесткость – это основной фактор, отражающий старение сосудистой стенки, который влияет на повышение систолического артериального давления и снижение диастолического [270].

Эластичность (понятие, обратное жесткости) стенки артерий зависит преимущественно от соотношения содержания в ней коллагена и эластина, которое поддерживается медленными процессами их продукции и деградации. Нарушение регуляции этого баланса, вызванное, например, воспалением, может приводить к гиперпродукции коллагена и снижению качества эластина, в результате чего повышается артериальная жесткость [269]. АГ и СД в сочетании со старением ускоряют изменения сосудистой стенки, приводящие к повышению артериальной жесткости, и взаимно усугубляют друг друга.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями считается «золотым стандартом» оценки жесткости аорты и достаточно проста в исполнении [269]. Повышенная жесткость аорты служит сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в разных популяциях пациентов, например с терминальной хронической почечной недостаточностью [271], АГ [272], СД [273], а также в общей популяции [269, 274].

Распространенность артериальной жесткости при НАЖБП

Взаимосвязь между НАЖБП и артериальной жесткостью продемонстрирована в ряде исследований и их мета-анализе [275]. Большинство из них по дизайну имело поперечный характер, их результаты указывали на ассоциацию между повышением артериальной жесткости и НАЖБП, диагностированной, как правило, методом УЗИ. При этом данная ассоциация не зависела от традиционных кардио-метаболических факторов риска, а в одном из исследований обнаруживалась уже в когорте 17-летних молодых людей [276]. В австралийском исследовании [276] обследованных разделяли в зависимости от профиля метаболических факторов риска на группы «высокого» и «низкого» риска. Как юноши, так и девушки с НАЖБП с «высоким» метаболическим риском характеризовались более высокой СРПВ, что позволило предположить ассоциацию НАЖБП с повышением артериальной жесткости только при наличии высокого метаболического риска.

В исследовании М. Sunbul и соавт. [277] у 100 пациентов (33% имели СД, 55% – МетС) с гистологически подтвержденной НАЖБП оценивалась взаимосвязь между артериальной жесткостью, тяжестью НАЖБП и толщиной эпикардального жира по данным эхокардиографии. Пациенты с НАЖБП имели более высокую СРПВ и индекс прироста систолического давления в аорте в сравнении с контрольной группой, в том числе после коррекции по всем влияющим на этот параметр факторам, а артериальная жесткость была независимо связана с тяжестью фиброза печени и увеличением толщины эпикардального жира. В исследовании К. Ozturk и соавт. [278] с участием 61 пациента с гистологически подтвержденной НАЖБП также была обнаружена ассоциация НАЖБП с повышен-

ной жесткостью аорты независимо от МетС, но не было корреляции с фиброзом печени или активностью воспаления. Y. Chen и соавт. [279] также описали ассоциацию выраженности фиброза печени с артериальной жесткостью у 255 пациентов с НАЖБП, диагностированной методом УЗИ.

Патогенез взаимосвязи между НАЖБП и артериальной жесткостью

Механизмы взаимосвязи НАЖБП и артериальной жесткости окончательно не ясны. Вероятно, играют роль окислительный стресс, дисфункция эндотелия, системное субклиническое воспаление, дисбаланс адипонектинов, ИР [274, 280].

Окислительный стресс служит важным фактором патогенеза артериальной жесткости, сосудистого воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток. Воспаление также играет важную роль в прогрессировании НАЖБП. Печень – это метаболически активный орган, продуцирующий провоспалительные цитокины, в том числе TNF- α , IL-6, 8, а также СРБ.

Повышение артериальной жесткости при НАЖБП может быть опосредовано воспалением, источником которого служит висцеральная жировая ткань. В таком случае печень играет роль как органа-мишени системного воспаления, так и источника проатерогенных факторов. НАЖБП потенциально участвует в патогенезе ССЗ посредством двух путей: через системное высвобождение провоспалительных, протромботических и проокислительных субстанций и через вклад в ИР и атерогенную дислипидемию.

ИР – наиболее значимый фактор, который как запускает развитие НАЖБП, так и способствует повышению артериальной жесткости. Хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия повышают активность локальной РААС и экспрессию АТ-1-рецепторов к ангиотензину II, что приводит к гипертрофии сосудистой стенки и фиброзу [279]. Вследствие ИР пролиферативные эффекты гиперинсулинемии преобладают и способствуют нарушению фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3)-зависимого сигнального пути, ответственного за острые метаболические эффекты инсулина, при этом сохраняется активность митоген-активированных киназных путей роста [279]. Будучи маркером дисметаболического состояния, триглицериды печени считаются эпифеноменом, не вносящим напрямую вклад в генез внепеченочных проявлений.

НАЖБП ассоциирована с низким уровнем адипонектина, что в свою очередь имеет связь с повышением артериальной жесткости [275, 279].

Важно отметить, что существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и МетС [280, 281].

Заключение

Взаимосвязь между НАЖБП и артериальной жесткостью можно считать хорошо доказанной. Ее механизмы до конца не ясны, но с высокой долей вероятности ведущая роль принадлежит хроническому системному воспалению низкой интенсивности.

Существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и МетС. Оценка артериальной жесткости, предпочтительно путем измерения СРПВ между сонной и бедренной артериями, позволяет идентифицировать пациентов как с высоким риском ССЗ, так и с НАЖБП.

3.5. НАЖБП и хроническая сердечная недостаточность

НАЖБП характеризуется субклиническим системным воспалением, о чем свидетельствуют повышенные уровни СРБ, фактора TNF- α , IL-1, 6 и т.п. В это системное воспаление вовлечены не только печень и жировая ткань, но и другие органы, такие как поджелудочная железа, почки, сердце, скелетная мускулатура. В них происходит эктопическое накопление жира [282]. Нередко у пациентов с НАЖБП имеется ассоциированное с субклиническим воспалением повреждение миокарда предсердий и желудочков. При ЭхоКГ в таких случаях выявляются нормальная фракция выброса (ФВ) левого желудочка и нарушение диастолического наполнения. Многие пациенты с НАЖБП могут иметь сердечную недостаточность с сохраненной ФВ (СНсФВ).

Патогенез поражения миокарда при НАЖБП

Независимо от причины любое длительно существующее системное воспаление может отрицательно влиять на миокард и вызывать его повреждение, что нередко проявляется СНсФВ. Установлено, что имеется связь между уровнями циркулирующих цитокинов, длительностью и тяжестью воспалительного процесса с нарушением диастолического наполнения левого желудочка и снижением переносимости физической нагрузки [282].

У пациентов с НАЖБП повышен уровень лептина и других провоспалительных адипокинов, они вовлечены как в развитие и прогрессирование печеночного процесса, так и повреждение сердечно-сосудистой системы [283]. Исследования с применением МРТ сердца позволили обнаружить микрососудистую дисфункцию и миокардиальный фиброз у пациентов с НАЖБП [282, 283]. Эти механизмы воспаления вызывают повреждение в том числе и левого предсердия, приводя к нарушению его геометрии и проводящей системы, что в свою очередь может объяснять взаимосвязь НАЖБП с фибрилляцией предсердий (ФП), риск которой в 2–5 раз выше у этой категории пациентов по сравнению с пациентами без НАЖБП [284].

Кроме того, пациенты с НАЖБП часто имеют нарушения напряжения и наполнения левого желудочка, особенно при увеличении отложения эпикардиального жира и фиброзе печени, что наблюдается в отсутствие АГ, ожирения и СД [285, 286]. Приблизительно у 1/3 пациентов с НАЖБП выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка при ЭхоКГ, а другие провоспалительные состояния, в основе которых лежит ИР, потенцируют этот риск. Так, диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается у 2/3 пациентов с НАЖБП и СД 2 [287]. Таким образом, у пациентов с НАЖБП существует повышенный риск развития СНсФВ. С другой стороны, пациенты с ХСН и фиброзом печени вследствие прогрессирования НАЖБП часто имеют более тяжелое клиническое течение заболевания и увеличение риска госпитализации и смерти, особенно при развитии ФП [282].

Возможности лечения

В настоящее время в основе лечения НАЖБП лежит изменение образа жизни, что предполагает снижение массы тела и физическую активность. Это приводит к уменьшению воспаления как в печеночной, так и эпикардиальной жировой ткани, способствует снижению давления наполнения в желудочках сердца и улучшению диастолической функции, а также уменьшает признаки сердечной недостаточности [282].

Статины играют принципиальную роль в лечении пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией. Помимо снижения уровня ХС сыровотки статины уменьшают системное воспаление, провоспалительную активность жировой ткани, включая секрецию лептина и других провоспалительных адипокинов [282]. В наблюдательных исследованиях прием статинов у пациентов с НАЖБП сопровождался уменьшением выраженности нарушений функции печени, а также гистологических признаков стеатоза и фиброза печени [288]. Кроме того, статины могут уменьшать массу эпикардиальных адипоцитов и воспаление, а также предотвращать фиброз миокарда, развитие структурных и функциональных изменений миокарда предсердий и желудочков [282]. В РКИ статины снижали риск развития ФП, СНсФВ, улучшали показатели диастолического наполнения желудочков, а также более значительно снижали риск сердечно-сосудистых событий (включая сердечную недостаточность) у пациентов с НАЖБП, чем без нее, оказывали положительный эффект на уровень печеночных ферментов [289].

Некоторые антидиабетические препараты (агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2) могут снижать массу жировой ткани и ее провоспалительную активность и, следовательно, имеют потенциал влияния как на печеночные, так и кардиальные последствия стеатоза печени. Агонисты рецепторов ГПП-1 в РКИ у пациентов с НАЖБП уменьшали уровень печеночных ферментов, признаки стеатоза и фиброза печени при биопсии, снижали массу эпикардиального жира и приводили к благоприятным электрофизиологическим изменениям миокарда предсердий, но их эффекты на риск СНсФВ не изучены [282, 291]. Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают признаки печеночного стеатоза, снижают уровень печеночных ферментов и уменьшают гистологические признаки НАЖБП, а также снижают массу и провоспалительную активность эпикардиальной жировой ткани, риск ФП и СНсФВ в РКИ [282, 292–294]. Исследования этого класса препаратов изучаются при НАЖБП.

Заключение

НАЖБП относится к провоспалительным состояниям, ассоциированным с субклиническим воспалением и накоплением эпикардиального жира, что повышает риск развития СНсФВ.

Изменение образа жизни, лекарственные препараты, уменьшающие массу жировой ткани и воспаление, обладают потенциалом уменьшения процессов фиброза в печени и сердце.

3.6. НАЖБП и ФП

ФП – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Ее частота в общей популяции достигает 2–4% и продолжает увеличиваться [295]. ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века». Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ишемического инсульта. Наиболее часто ФП возникает при различных нозологиях: АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности. В последние годы появилось большое количество доказательств, подтверждающих значение НАЖБП в развитии ФП [296].

Впервые связь между заболеваниями печени и ФП была отмечена в 2013 г. в Фрамингемском исследовании, когда при обследовании 3744 пациентов с ФП на протяжении более 10-летнего наблюдения было показано, что повышение

уровня сывороточных трансаминаз было независимым фактором риска развития ФП [297].

В ряде других эпидемиологических исследований доказано, что риск развития ФП у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше, чем в общей популяции [298]. Увеличение индекса жировой инфильтрации печени напрямую взаимосвязано с развитием ФП. К неблагоприятным факторам, повышающим риск возникновения ФП при НАЖБП, относят пожилой возраст и СД 2.

Патогенез ФП при НАЖБП

Среди наиболее значимых звеньев патогенеза в развитии ФП при НАЖБП рассматривается ожирение. Доказано, что увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30%. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с ФП. В современной литературе описано несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие ФП: активация симпатoadренальной нервной системы, повышение активности РААС, появление АГ, ИР, нарушение липидного обмена [299].

Одним из ключевых механизмов развития ФП при НАЖБП считают воспаление. Ожирение способствует развитию системной воспалительной реакции в организме, нарушению метаболических процессов в миокарде и баланса автономной регуляции сердца. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной жировой ткани. Большой вклад в появление ФП вносят гуморальные факторы, которые активно синтезируются висцеральной жировой тканью. Увеличение высвобождения медиаторов воспаления, таких как СРБ, интерлейкины, TNF- α , TGF- β , приводит к развитию окислительного стресса. Воспалительная инфильтрация и появление окислительных радикалов способствуют гибели клеток и последующему фиброзу, что приводит к возникновению и прогрессированию как ФП, так и НАЖБП [296].

У пациентов с висцеральным ожирением происходит накопление жировой ткани в миокарде, что способствует нарушению межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий и изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани. Развитию ФП при НАЖБП способствует также ремоделирование белка щелевых контактов кардиомиоцитов коннексина и снижение парасимпатических влияний на сердце. Изменение вегетативной регуляции возникает из-за нарушения трофики вегетативных нервных волокон при повышении уровня глюкозы в плазме крови у больных с ожирением. При этом наблюдается накопление конечных продуктов гликирования и значительное повышение числа их рецепторов, что приводит к повышению экспрессии факторов роста фибробластов [300].

Один из важных факторов возникновения ФП – метаболические нарушения. Развитие ИР и СД 2 у больных НАЖБП вносит существенный вклад в формирование аритмогенного субстрата. Появление ИР приводит к повышению сосудистого сопротивления, а накопление конечных продуктов гликирования способствует повышению экспрессии факторов роста фибробластов, что инициирует развитие миокардиального фиброза и увеличивает возбудимость предсердной ткани [300].

К менее изученным факторам, предрасполагающим к развитию ФП при НАЖБП, относится нарушение липидного обмена. Повышение уровня атерогенных липидов приводит к активации их перекисного окисления, перестройке ионных каналов, перегрузке кардиомиоцитов ионами Ca²⁺ и Na⁺ и возникновению ФП [296].

В ряде клинических исследований было доказано значение активации РААС в развитии ФП при НАЖБП. Компоненты РААС напрямую влияют на изменение транспорта ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита, что приводит к укорочению потенциала действия и уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [301]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП.

Клинические особенности

Клиническое течение ФП при НАЖБП во многом определяется наличием дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых событий, таких как избыточная масса тела, АГ, СД, дислипидемия. Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений имеют тенденцию к достаточно быстрому прогрессированию аритмии от пароксизмальной формы ФП к персистирующей или постоянной форме ФП.

Возможности лечения

Лечение ФП у пациентов с НАЖБП должно включать рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела [302]. Большое число клинических исследований доказывает важнейшую роль снижения массы тела в снижении прогрессирования ФП и уменьшении частоты рецидивов аритмии.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбозомболических осложнений; контроль симптомов аритмии; лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска [295]. Назначение антикоагулянтной терапии у больных с ФП проводится исходя из оценки риска тромбозомболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, Hypertension – гипертония, Age – возраст старше 75 лет, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke – инсульт, Vascular disease – сосудистые заболевания, Age – возраст 65–74 года, Sex category – категория пола) и оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Hypertension – гипертония, Abnormal liver, renal function – нарушенная функция печени/почек, Stroke – инсульт, Bleeding – кровотечения, Labile INRs – лабильные значения международного нормализованного отношения, Elderly – пожилой возраст, Drugs – прием лекарств, способствующих кровотечениям). Препаратами выбора для пациентов с НАЖБП являются прямые оральные антикоагулянты.

К наиболее сложным задачам в лечении ФП можно отнести контроль симптомов аритмии. В последних рекомендациях 2020 г. выделяют 2 стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений. Для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП рекомендован прием пульсурежающей терапии: β -адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема или дигоксина, возможна комбинация препаратов [295]. Препаратами выбора для большинства пациентов с НАЖБП и ФП служат β -адреноблокаторы.

Купирующая терапия пароксизмов ФП при НАЖБП осуществляется дифференцированно в зависимости от стабильности гемодинамических показателей. У больных со

стабильной гемодинамикой для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП рекомендованы к использованию препараты IC и III класса. Препаратом выбора для купирования ФП у пациентов с НАЖБП без тяжелой органической патологии сердца и сохраненной систолической функцией левого желудочка служит пропafenон [295]. Внутривенное введение нагрузочной дозы пропafenона позволяет быстро и безопасно восстановить синусовый ритм. Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин. Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом. Высокая эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорма) в купирующей терапии ФП была продемонстрирована в многоцентровом клиническом исследовании «Прометей» [303].

Для удержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП у пациентов с НАЖБП без тяжелой патологии сердца рекомендованы антиаритмические препараты IC класса, в первую очередь пропafenон. Одним из несомненных достоинств пропafenона является его высокий профиль безопасности – при длительном приеме препарат не вызывает тяжелых побочных эффектов, продолжительность его применения не имеет ограничений. У больных с признаками хронической сердечной недостаточности препаратом выбора для купирования и профилактики пароксизмов ФП является амиодарон [295].

При неэффективности антиаритмической терапии проведение радиочастотной катетерной абляции с изоляцией легочных вен рассматривается как альтернатива препаратам I и III классов у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, при отсутствии основных факторов рецидива аритмии после вмешательства (пожилой возраст, дилатация левого предсердия, нарушение функции почек и др.). Для решения вопроса о возможности выполнения данного вмешательства рекомендуется индивидуально оценить эффективность и безопасность процедуры.

Коррекция факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных НАЖБП и ФП включает терапию, направленную на снижение активности РААС, лечение нарушений углеводного и липидного обмена, уменьшение воспаления. Проведенные клинические исследования доказали позитивный эффект ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов в первичной и вторичной профилактике ФП. В ряде работ было показано, что назначение метформина в лечении пациентов с НАЖБП снижает риск развития ФП [304].

К наиболее перспективным методам профилактики ФП у больных НАЖБП можно отнести использование препаратов УДХК. Доказано, что терапия УДХК у больных НАЖБП не только снижает уровень АЛТ и уменьшает выраженность стеатоза, но и способствует снижению маркеров воспаления [305]. В исследования *in vitro* применение препаратов УДХК показало уменьшение риска развития ФП [306].

Заключение

НАЖБП является независимым фактором риска развития ФП.

К механизмам возникновения ФП при НАЖБП относят: системную воспалительную реакцию, метаболические нарушения, высокую активность РААС.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений; контроль симптомов аритмии; коррекцию фак-

торов риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов и препаратов УДХК можно использовать для первичной профилактики ФП при НАЖБП.

РАЗДЕЛ 4. НАЖБП и ХБП

ХБП – наднормальное понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 мес и имеющее последствия для здоровья.

Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП ввиду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими состояниями.

Эпидемиология

Распространенность ХБП оценивается в 20–55% у пациентов с НАЖБП по сравнению с 5–30% у пациентов без НАЖБП [307, 308].

Два метаанализа и данные ретроспективных когортных исследований указывают на более высокую распространенность ХБП у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП независимо от наличия СД [309–311]. Следует отметить, что в большинстве исследований диагноз основывался на данных УЗИ или повышении уровня печеночных ферментов.

У пациентов с НАЖБП и продвинутой стадией фиброза печени ХБП выявляется чаще, чем у пациентов без фиброза. Фиброз, но не стеатоз печени, значимо ассоциирован с наличием альбуминурии (ОР 1,52; 95% ДИ 1,02–2,28; $p=0,039$) [312] и в 3,6 раза повышает риск ХБП [313]. В 12-летнем проспективном когортном исследовании пациенты с НАЖБП без ожирения имели более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с НАЖБП и ожирением [314].

Патогенез

Факторы риска ХБП у лиц с НАЖБП, не связанные с функцией печени, включают пожилой возраст, СД, АГ, исходно сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), курение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз в связи с накоплением жира, гипертиреоз в связи с образованием активных форм кислорода). В развитии ХБП у пациентов с НАЖБП вовлечен ряд факторов, ключевым из которых является системное низкоинтенсивное воспаление, которое запускается по нескольким воспалительным каскадам.

Инсулинорезистентность

Очень трудно отделить различные эффекты ИР, висцерального ожирения и других характеристик МетС на почки от последствий заболевания печени как такового, учитывая их тесную взаимосвязь с НАЖБП. ИР формируется при НАЖБП вследствие высвобождения большого количества СЖК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, формированию ИР способствуют фетuin-A и адипонектины. По мере прогрессирования НАЖБП до НАСГ воспалительный компонент и ИР ответственны за системную эндотелиальную дисфункцию и стресс эндотелиального ретикула, вызывающие повреждение подоцитов в клубочках с последующей протениурией и прогрессированием ХБП [315].

Эктопическое накопление жира

В эксперименте на животных показано, что высокожировая/фруктозная диета приводит к повышению экскреции

альбумина с мочой, повышению уровня трансаминаз и увеличению риска опухолей печени по сравнению со стандартной диетой.

Микроскопические депозиты липидов приводили к ускорению повреждения и почек, и печени, что позволяет предполагать связующую роль внутриклеточного накопления жира между НАЖБП и ХБП [316]. При этом назначение фенофибрата замедляло внутриклеточное накопление жира и замедляло прогрессирование печеночного и почечного процессов [315].

Сигнальный путь Wnt

Нарушение ключевых для поддержания гомеостаза клеточных сигнальных путей играет важную роль в развитии ХБП у пациентов с НАЖБП. Аномалии в сигнальном пути Wnt – одном из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей, – ассоциированы с накоплением жира, хроническим воспалением и фиброзом, что вносит вклад в развитие как ХБП, так и НАЖБП [317].

Белки, связывающие регуляторные элементы стерола

Белки, связывающие регуляторные элементы стерола, активируются в анаболическом состоянии, что запускает инсулинзависимые сигнальные пути и повышает эндоплазматический ретикулярный стресс. Эти процессы, в свою очередь, приводят к повышению липогенеза и гепатостеатозу, а следовательно, – к прогрессированию ХБП и МетС [318].

Метаболизм фруктозы и мочевой кислоты

Повышенное потребление фруктозы связано с повреждением печени и почек, увеличивая липогенез *de novo* в печени и образование мочевой кислоты, что приводит к окислительному стрессу митохондрий и нарушению выработки аденозинтрифосфата. У пациентов с НАЖБП гиперурикемия является фактором прогрессирования ХБП, что позволяет предполагать роль мочевой кислоты как связующего звена между МетС, НАЖБП и ХБП [315].

Повышенный уровень мочевой кислоты в моделях на животных способствует гломерулярной гипертензии и тубулоинтерстициальному фиброзу – двум процессам, способствующим развитию ХБП. В свою очередь мочевая кислота дозозависимо стимулирует экспрессию альдозоредуктазы в клетках синусоидальной выстилки, клетках Купфера, что увеличивает выработку эндогенной фруктозы и накопление ТГ в печени [315].

Микробиота кишечника

Изменения микробиома кишечника вовлечены в патогенез НАЖБП и ХБП. Повышенное потребление фруктозы и дефицит 25(ОН) витамина D вызывают дисбиоз, который может напрямую приводить к низкоинтенсивному воспалению, ответственному за развитие НАЖБП и ХБП. Дисбиоз и последующая микробная ферментация повышают продукцию уремических токсинов – индоксил-сульфата и p-крезил сульфата, регулирующих ферменты цитохрома P450 в печени (ось кишечник–печень–почки). В эксперименте показана способность микробиоты кишечника метаболизировать холин в триметиламин-N-оксид (ТМАО), обладающий как нефро-, так и гепатотоксичностью [315]. Наконец, определенные виды микробиоты продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат,

пропионат), способные нарушать целостность кишечного барьера. Попадая в кровоток, короткоцепочечные жирные кислоты способствуют системному воспалению – основному механизму взаимосвязи между НАЖБП и ХБП. Дисбиоз посредством индоксилсульфата также может способствовать усилению активации тромбоцитов (медиатора связи между НАЖБП и ХБП) с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, вызывающих прогрессирование заболевания печени за счет активации ЗК и увеличения продукции внеклеточного матрикса. Процесс активации тромбоцитов модулируется белком Klotho, снижение которого определено как один из самых ранних биомаркеров прогрессирования ХБП, ангиогенеза и старения [319]. При ХБП также наблюдается повышенная активация тромбоцитов и ослабленный ответ на двойную антитромбоцитарную терапию.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС вовлечена в патогенез НАЖБП и ХБП. Адипоциты экспрессируют все компоненты РААС и являются источником 30% циркулирующего ренина, ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина II [320]. Почки и печень также экспрессируют компоненты РААС и участвуют в активации циркулирующей и тканевой РААС. В печени ангиотензин II способствует ИР, липогенезу *de novo* и продукции провоспалительных цитокинов. Эти процессы запускают фиброгенез, который в свою очередь приводит к гистологическим изменениям печени, наблюдаемым при НАЖБП. В почках активация РААС приводит к эктопическому ренальному отложению липидов, окислительному стрессу и воспалению, а гемодинамический эффект активации РААС – вазоконстрикция эфферентной артериолы – к гломерулосклерозу. Таким образом, РААС печени и почек становится привлекательной терапевтической целью для блокады процессов фиброза при НАЖБП и ХБП.

Окислительный стресс

Окислительный стресс играет важнейшую роль в патогенезе НАЖБП и ХБП. Нуклеарный эритроид-связанный фактор-2 (Nrf2), наибольшая экспрессия которого наблюдается в печени и почках, прямо регулирует транскрипцию ряда антиоксидантных и детоксификационных ферментов путем связывания с их элементами, ответственными за противоокислительный ответ [320]. Таким образом, Nrf2 является протективным фактором против НАЖБП и ХБП. Эффективность естественных и искусственных активаторов Nrf2 для лечения диабетической ХБП оценивалась в исследованиях Bardoxolone ethyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes (BEAM) и Bardoxolone methyl evaluation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: the occurrence of renal events (BEACON) [321]. Несмотря на то, что в исследовании II фазы BEAM бардоксолон приводил к повышению рСКФ, в исследовании III фазы BEACON он не подтвердил способность снижать риск развития терминальной почечной недостаточности и был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий, что привело к досрочному прекращению исследования [321].

Генетические факторы

Тесную связь между НАЖБП и ХБП во многом определяют генетические факторы: аллель G гена *PNPLA3* и аллель T гена трансмембранного 6-го члена суперсемейства 2 (*TM6SF2*). Полиморфизм *rs738409* гена *PNPLA3* играет важную роль в прогрессировании НАЖБП, риска раннего

повреждения клубочков и канальцев, определяет более низкую рСКФ, повышенную частоту микроальбуминурии и повышенную распространенность ХБП независимо от статуса НАЖБП/НАСГ. С другой стороны, полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, связанный с развитием НАЖБП, может быть нефропротекторным [322].

Терапевтические вмешательства при НАЖБП и ХБП

Патогенетические связи и общие факторы риска между НАЖБП и ХБП подчеркивают важность более раннего наблюдения и строгого контроля общих метаболических факторов риска. Профилактические стратегии ХБП при НАЖБП ограничены. Основу лечения НАЖБП составляют изменения образа жизни, направленные на снижение ИР, — диета и физические упражнения со снижением массы тела не менее чем на 5–10% [320].

Эффективность блокады РААС с использованием ингибиторов АПФ и БРА оценивалась в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с НАЖБП. В частности, в исследовании Fatty Liver Protection by Telmisartan (FANTASY Trial) применение телмисартана — БРА с активностью в отношении PPAR-γ-рецепторов — оказалось более эффективным, чем применение валсартана в отношении снижения воспаления, индекса активности, стадии фиброза НАЖБП и микроальбуминурии [320]. В другом исследовании длительное (более 1 года) применение ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП С3 стадии, терминальной ХБП и после трансплантации почки было ассоциировано с меньшей частотой НАЖБП и меньшей жесткостью печени по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [320].

Ингибиторы НГЛТ-2 у пациентов с СД 2 играют важную роль в улучшении гликемического контроля, потере веса, сердечно-сосудистых и ренальных исходах, снижении уровня мочевой кислоты. Кроме того, эти препараты могут замедлять прогрессирование НАЖБП, что определяется эластографией и другими маркерами данной патологии, благодаря уменьшению воспаления и образования активных форм кислорода, играющих ключевую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [323]. Обладая возможным противовоспалительным действием наряду с кардио- и нефропротективными эффектами, агонисты рецепторов ГПП-1 становятся привлекательными агентами при НАЖБП и НАСГ. Это особенно значимо при прогрессирующей почечной патологии.

Представитель тиазолидиндионов — пиоглитазон в нескольких рандомизированных клинических исследованиях показал положительный эффект на гистопатологию и метаболические функции у пациентов с НАЖБП [116, 117], а в последующем был одобрен Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени в качестве фармакологического агента при гистологически подтвержденном НАСГ. Ранее было показано, что пиоглитазон улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП и СД.

Дефицит 25(ОН) витамина D, связанный с увеличением тяжести НАЖБП и ХБП, объяснимый физиологией его активации (гидроксигирование как печенью, так и почками), необходимо восполнять с учетом терапевтических последствий. В настоящее время проводятся исследования для оценки использования 25(ОН) витамина D при ХБП и НАЖБП/НАСГ (NCT00893451, NCT01623024 и NCT02098317, www.clinicaltrials.gov).

В экспериментальных животных моделях трансплантация фекальной микробиоты, антибиотика, потребляющие фруктозу, снижали тяжесть НАЖБП, тогда как определенные про-

биотики (*Lactobacillaceae* или *Bifidobacteriales*) уменьшали протеинурию и системное воспаление у особей с ХБП [324]. Необходимы испытания на людях для дальнейшей оценки терапевтического значения оси кишечник–печень–почки.

В ближайшие годы НАСГ станет наиболее частым показанием для трансплантации печени. И даже при отсутствии выраженной почечной дисфункции в дотрансплантационном периоде высока вероятность ее развития после трансплантации печени под влиянием иммунодепрессантов, особенно ингибиторов кальциневрина.

Таким образом, очевидно наличие тесной связи между НАЖБП и увеличением распространенности и заболеваемости ХБП, независимо от ожирения, гипертонии, СД 2 и других общих сердечно-почечных факторов риска. *PNPLA3* генотипирование может быть полезно для выявления подгруппы пациентов с НАЖБП, которые подвержены более высокому риску развития ХБП. Данные исследований призывают к активному и систематическому поиску ХБП у пациентов с НАЖБП для проведения более раннего и агрессивного лечения по показаниям, а также указывают на необходимость включения почечных исходов (изменения рСКФ и альбуминурии, развитие ХБП) в будущие РКИ эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Заключение

НАЖБП ассоциирована с повышением риска ХБП. Пациентов с НАЖБП следует рассматривать как группу высокого риска ХБП.

Низкоинтенсивное воспаление, характерное для НАЖБП, является ключевым механизмом патогенеза ХБП, прогрессирования печеночного и почечного поражения.

Терапевтические стратегии, направленные на уменьшение ИР, подавление воспаления и блокаду РААС, могут обладать преимуществом для замедления печеночного и почечного поражения.

РАЗДЕЛ 5. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА

НАЖБП — многосистемное заболевание, требующее соответствующего клинического подхода: скрининга, ранней диагностики, лечения и профилактики повреждения печени и основных ассоциированных состояний.

В диагностике НАЖБП не опираются на клиническую картину, поскольку заболевание протекает бессимптомно либо с неспецифическими симптомами. Для определения стеатоза печени в клинической практике преимущество отдается простому и доступному методу УЗИ печени, несмотря на его ограничения (способность обнаружить стеатоз печени, если его более 12,5–20%). Диагностика НАСГ (воспаления) проводится только посредством биопсии печени и гистологического исследования. Для диагностики фиброза с успехом используются неинвазивные тесты (сывороточные маркеры в/без комбинации с биометрическими параметрами, методы визуальной диагностики). В клиническую практику рекомендуются следующие из них и, соответственно, пороговые значения для исключения тяжелого фиброза — основного фактора негативного сценария течения болезни: FIB-4 < 1,3; NFS < 1,455; ELF™ < 9,8; FibroMeter™ < 0,45; FibroTest® < 0,48; плотность ткани печени методом транзиентной эластографии < 8 кПа. Если при применении непатентованной методики FIB-4 получено значение > 1,3 (свидетельство тяжелого фиброза), то его подтвердить/исключить целесообразно с применением

одной из патентованных методик (транзиентная эластография, FibroTest® и т.д.).

НАЖБП – это заболевание, которое не только характеризуется прогрессирующим повреждением печени, но связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых ССЗ и СД делают основной вклад в смертность населения.

Лечение НАЖБП преследует две основные цели: профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, снижение кардиометаболических факторов риска. Оно включает немедикаментозные меры (диета и физическая активность), направленные на снижение веса и фармакотерапию. Клинические исследования эффекта модификации образа жизни показывают, что диета (оптимально – средиземноморская, а также низкокалорийная и кетодиета), ограничение дневной калорийности пищи и физические упражнения позитивно влияют на течение НАЖБП и приводят к уменьшению всех ее составляющих: стеатоза, воспаления и фиброза. Для регрессии стеатоза у пациентов с ожирением необходимо снизить вес на $\geq 5\%$, стеатогепатита – на $\geq 7\%$, фиброза печени – на $\geq 10\%$; у пациентов без ожирения желательнее снизить вес на 3–5%.

Препараты, применяемые в клинической практике: тиазолидинионы, витамин Е и УДХК. Одновременное действие на снижение кардиометаболических рисков и регресс/профилактику прогрессирования повреждения печени показано только для УДХК. Препарат также характеризуется хорошим профилем безопасности, гепатопротективным и синергичным гиполипидемическим эффектом при комбинированном применении со статинами, что делает его одним из препаратов выбора при лечении всех стадий НАЖБП. Эффективность применения УДХК не зависит от достижения целевых значений снижения массы тела в отношении печеночных функциональных тестов и липидограммы. По-видимому, одновременное достижение снижения массы тела $>5\%$ за счет модификации образа жизни при терапии УДХК обеспечивает дополнительный эффект на FLI. УДХК также обеспечивает профилактику образования камней в желчном пузыре на фоне похудения. В текущих клинических исследованиях изучаются препараты, как влияющие на воспаление и фиброз в печени, так и направленные на лечение ожирения, дислипидемии, СД 2.

ГЦР на фоне НАЖБП в 25–50% случаев развивается в отсутствие цирроза, чаще в распространенной стадии, что и определяет неблагоприятный прогноз. Скрининг ГЦР у больных НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01% в популяции) и экономической неэффективностью. Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения пациентов с жировой болезнью печени, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. В ряде исследований показан антиканцерогенный эффект УДХК.

Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и НАЖБП, пациентов с СД 2 необходимо обследовать на наличие этого заболевания печени вне зависимости от уровня печеночных ферментов. Аналогично рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД 2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликозилированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга.

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и МетС, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. Таким образом, можно выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, МетС, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП.

В качестве предикторов развития НАЖБП определенную роль играет мочевая кислота. Ее уровень имеет самостоятельную связь с НАЖБП. В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

НАЖБП может выступать в качестве фактора риска снижения МПК. Однако точная патогенетическая связь между НАЖБП и остеопорозом еще не установлена. Соответственно скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП в настоящее время не проводятся.

НАЖБП служит сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ. Лекарственные препараты, доказанно улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (статины в монотерапии и в комбинации с эзетимибом), не оказывают неблагоприятного течения на НАЖБП и сохраняют свою эффективность у этих пациентов. УДХК, будучи полипотентной молекулой с многочисленными плеiotропными эффектами, обладая высокой эффективностью в лечении НАЖБП, может вносить дополнительный эффект в снижение сердечно-сосудистого риска, повышая эффективность липидоснижающей терапии.

НАЖБП служит независимым модифицируемым фактором риска развития АГ. Лечение АГ должно проводиться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

НАЖБП относится к протромботическим состояниям. Регулярные физические упражнения, рекомендуемые в качестве ключевой немедикаментозной меры лечения НАЖБП, оказывают благоприятные эффекты на состояние системы гемостаза и являются неотъемлемой мерой по снижению риска тромботических осложнений при НАЖБП.

Существует прямая ассоциация между повышенной артериальной жесткостью и НАЖБП без признаков АГ, СД и МетС.

Оценка артериальной жесткости, предпочтительно путем измерения СРПВ между сонной и бедренной артериями, позволяет идентифицировать пациентов как с высоким риском ССЗ, так и с НАЖБП.

НАЖБП относится к провоспалительным состояниям, ассоциированным с субклиническим воспалением и накоплением эпикардального жира, что повышает риск развития СНсФВ.

Изменение образа жизни, лекарственные препараты, уменьшающие массу жировой ткани и воспаление, обладают потенциалом уменьшения процессов фиброза в печени и сердце.

НАЖБП является независимым фактором риска развития ФП. К механизмам возникновения ФП при НАЖБП относят: системную воспалительную реакцию, метаболические нарушения, высокую активность РААС.

Тактика ведения пациентов с НАЖБП и ФП включает три основных направления: назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбозомболических осложнений, контроль симптомов аритмии, коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензи-

на II, статинов и препаратов УДХК может использоваться для первичной профилактики ФП при НАЖБП.

Очевидна тесная связь между НАЖБП и увеличением распространенности и заболеваемости ХБП независимо от ожирения, гипертонии, СД 2 и других общих сердечно-почечных факторов риска. Пациентов с НАЖБП следует рассматривать как группу высокого риска ХБП. Данные исследований призывают к активному и систематическому поиску ХБП у пациентов с НАЖБП для проведения более раннего и агрессивного лечения по показаниям, а также указывают на необходимость включения почечных исходов (изменения рСКФ и альбуминурии, развитие ХБП) в будущие РКИ эффективности и безопасности новых методов лечения НАЖБП или НАСГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

25(OH)D – 25 гидроксивитамин D
 АГ – артериальная гипертония
 АЛТ – аланиновая трансаминаза
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ – аспарагиновая трансаминаза
 АТ – ангиотензин
 АФП – альфа-фетопротеин
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
 ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
 ЖК – жирные кислоты
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЗК – звездчатые клетки
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 ИФН – интерферон
 КТ – компьютерная томография
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
 МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 МетС – метаболический синдром
 МПК – минеральная плотность костей
 МР – магнитный резонанс
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОР – относительный риск
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 САД – среднее артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СЖК – свободные жирные кислоты
 СНС – симпатическая нервная система
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТКМ – толщина комплекса интима-медиа
 ТПВ – тромбоз портальной вены
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС – холестерин
 ЦП – цирроз печени
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AAR – ALT and AST Ratio (отношение АЛТ/АСТ)
 ADMA – asymmetric dimethylarginine (асимметричный диметиларгинин)
 ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (дизинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1 типа, член 13)
 AMP – adenosine monophosphate (аденозина монофосфат)
 APRI – AST to Platelet Ratio Index (отношение АСТ к тромбоцитам)
 ASK – Apoptosis signal Regulating Kinase (киназа, регулирующая сигнал апоптоза)
 BARD – шкала для оценки фиброза
 Bcl-2/Bax – белки и гены, регуляторы апоптоза
 Bcl-2/Beclin-1 – белки, регулирующие апоптоз и аутофагию
 CAP – controlled attenuation parameter (контролируемый параметр затухания – неинвазивный метод оценки стеатоза на основе эластографии)
 CCL2 – C-C motif ligand 2 (цитокин из группы C-C хемокинов)
 CCR – C-C chemokine receptor (рецепторы хемокинов)
 CD – cluster of differentiation (кластер дифференциации)
 CK – cytokeratin 18 (цитокератин 18)
 CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (протеин 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами)
 DCP – des-gamma-carboxy prothrombin (дез-гамма-карбоксипротромбин)
 eLIFT – easy liver fibrosis test (тест для неинвазивной оценки фиброза)
 FIB-4 – index for liver fibrosis-4 (тест для неинвазивной оценки фиброза)
 FLI – Fatty Liver Index (индекс жировой дистрофии печени)
 FXR – farnesoid X receptor (фарнезоидный X рецептор)
 GPBAR1 – G protein-coupled bile acid receptor (рецептор желчной кислоты, связанный с G-белком)
 HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности)
 HSI – Hepatic Steatosis Index (индекс стеатоза печени)
 IL – Interleukin (интерлейкин)
 I² – вид статистики, который описывает процент отклонений в исследованиях, вызванных неоднородностью, а не случайностью
 JNK – c-Jun-NH (2)-terminal kinase [c-Jun-NH (2) концевая киназа]
 Ki67 – ядерный белок

Список сокращений (Окончание)

LAP – Lipid accumulation product (продукт накопления липидов)
 MBOAT7 – Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7 (связанный с мембраной домен О-ацилтрансферазы 7 – фермент, который у человека кодируется геном MBOAT7)
 NAFLD fibrosis Score – Non Alcoholic Fatty Liver Fibrosis Score (шкала для неинвазивной оценки фиброза)
 NAFLD-LFS – NAFLD – liver fat score (НАЖБП – индекс стеатоза)
 NAS – NAFLD Activity Score (шкала для оценки активности НАЖБП)
 NF-κB – Nuclear Factor κB (ядерный фактор κB)
 NFS – NAFLD fibrosis score (шкала оценки фиброза при НАЖБП)
 NLRs – олигомеризационные доменоподобные рецепторы
 NO – Nitric oxide (оксид азота)
 NPV – Negative Predictive Value (отрицательное предсказательное значение)
 Nr1h2 – Nuclear Factor Erythroid 2 (нуклеарный эритроид-связанный фактор-2)
 PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1 (ингибитор активатора плазминогена-1)
 PD-1 – Programmed Cell Death Protein-1 (белок программированной клеточной смерти-1)
 PD-L1 – Protein Ligand for Programmed Cell Death-1 (лиганд белка программированной клеточной смерти-1)
 PDFF – Proton Density Fat Fraction (протонная плотность жировой фракции)
 PI3 – Phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа)
 PNPLA3 – Patatin Like Phospholipase Lomain containing 3 (пататиноподобный фосфолипазный домен, содержащий протеин 3)

PPARs – Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором)
 PPV – positive predictive value (положительное предсказательное значение)
 PRRs – Pattern Recognition Receptors (рецепторы опознавания паттерна)
 PXR – Pregnane X Receptor (пребнанный X рецептор)
 rs – restriction fragment (рестрикционный фрагмент)
 SPP-1 – Secretory Phosphoprotein-1 (секреторный фосфопротеин-1)
 TGF-β – Transforming Growth Factor-β (трансформирующий фактор роста β)
 TGR – Takeda G-protein Receptor (рецептор G-белка Takeda)
 Th – T-lymphocytes Helpers (Т-лимфоциты хелперы)
 TIMP – Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (тканевые ингибиторы металлопротеиназ)
 TLR – Toll Like Receptors (толл-подобные рецепторы)
 TM6SF2 – Transmembrane 6 Superfamily Member 2 (трансмембранный член 6 суперсемейства 2)
 TMAO – Trimethylamine N-oxide (триметиламин-N-оксид)
 TNF-α – Tumor Necrosis Factor-α (фактор некроза опухоли α)
 uPA – urokinase Plasminogen Activator (активатор плазминогена урокиназного типа)
 WMD – Weighted Mean Difference (средневзвешенная разница)
 Wnt – Wg (wingless) + Int (комбинация генов Wg и Int – сигнальный путь)
 YAP – Yes Associated Protein (Yes ассоциированный белок)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293-312.
- Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24-42 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью. Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2019 [Sharkhun OO. Formation of cardiometabolic disorders in NAFLD associated with insulin resistance. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(5):36-41 [Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(5):36-41 (in Russian)].
- Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574-94. DOI:10.1007/s12325-019-00960-3
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896-904. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.036
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1S):S47-S64.
- Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974-83.
- Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2021;134:8-19.
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020;4(4):478-92.
- Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:181-205.
- Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014;223:1-T8.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126:12-22.
- Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3313-27.
- Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146:726-35.
- Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9:E981.
- Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109-16. DOI:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 68:1063-75.
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713-23.

22. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555:673-77.
23. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1746-55.
24. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28:360-9.
25. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155:282-302.e288.
26. Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE, et al. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. *Diabetes Care*. 2020;43:1134-41.
27. Драпкина О.М., Буевров А.О. Неалкогольная жировая болезнь как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2019 [Drapkina OM, Bueverov AO. Nonalcoholic fatty disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vidox, 2019 (in Russian)].
28. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65:1038-48.
29. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Schiff YR, Sorrell MF, Maddray WS. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
30. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol*. 2014;5:164.
31. Shen J, Sakaida I, Uchida K, et al. Leptin enhances TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. 2005;77:1502-15.
32. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:137-41.
33. Stanton MC, Chen S-C, Jackson JV, et al. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8:8.
34. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:338-49.
35. Stojanovic S, Gomercic Palcic M, Virovic Jukic L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18070-91.
36. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18:363-74.
37. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68:280-95.
38. DiMaira G, Pastore M, Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64:39-50. DOI:10.23736/S1121-421X.17.02427-8
39. Remmerie A, Martens L, Scott CL. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:259.
40. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11(4): 440-9.
41. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44.
42. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:753-66.
43. Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, et al. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev*. 2007;220:60-81.
44. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;57:642-54.
45. Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:108-18.
46. Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, et al. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood*. 2007;110:4077-85.
47. Tomita K, Tamiya G, Ando S, et al. Tumour necrosis factor α signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*. 2006;55:415-24.
48. Kremer M, Hines IN, Milton RJ, Wheeler MD. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology*. 2006;44:216-27.
49. Ghazarian M, Revelo XS, Nohr MK, et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Sci Immunol*. 2017;2:7616.
50. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Ержанова Е.А. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2017;2:32-8 [Plotnikova EYu, Gracheva TYu, Yerzhanova EA. The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2017;2:32-8 (in Russian)].
51. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017;4:66.
52. Paolella G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-31.
53. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:221-51.
54. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:1006-11.
55. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113:1408-18.
56. Parseus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2017;66:429-37.
57. Van Nierop FS, Scheltema MJ, Eggink HM, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:224-33.
58. Amir M, Czaja MJ. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(2):159-66.
59. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;27:529(3):834-8.
60. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:119-47.
61. Nevo S, Kadouri N, Abramson J. Tuft cells: From the mucosa to the thymus. *Immunol Lett*. 2019;210:1-9.
62. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:799-809.
63. Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci*. 2008;121:298-305.
64. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8078-93.
65. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141:769-76.
66. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:213-21.
67. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2019;8:28-31 [Akhmedov VA, Melikov TI. Genetic aspects

- of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *The Attending Physician*. 2019;8:28-31 (in Russian)].
68. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studie. *J Hepatol*. 2011;56(2):448-54.
 69. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Research International*. 2015;460190:10.
 70. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1082-89.
 71. Sazci A, Akpinar G, Aygun C, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3218-24.
 72. BasuRay S, Wang Y, Smagris E, et al. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:9521-26.
 73. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*. 2009;52:1056-60.
 74. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*. 2012;7:e38322.
 75. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet*. 2012;131(7):1145-52.
 76. Takeuchi Y, Ikeda F, Moritou Y, et al. The impact of patatin-like phospholipase domaincontaining protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol*. 2012;48(3):405-12.
 77. Musso G, Gambino R, De Michiel F, et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*. 2008;47:1167-77.
 78. Li X-L, Sui J-Q, Lu L-L, et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis*. 2016;15:53.
 79. Zhang C, Guo L, Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2014;43(5):724-31.
 80. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1209-22.
 81. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat*. 2015;35:2139-46.
 82. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):185-98. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30357-5
 83. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
 84. Stauffer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113-23. DOI:10.1177/2050640619865133
 85. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-501.
 86. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.050
 87. Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:679-88. DOI:10.2147/CLEP.S144368
 88. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22-9 [Mayevskaya MV, Nadinskaya MYu, Lunkov VD, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the results of the study SUCCESS. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22-9 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
 89. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4103-10. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4103
 90. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005
 91. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1262-71. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2248. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019;179(9):1303-04.
 92. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157-66. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.023
 93. Cheng S, Ge J, Zhao C, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. DOI:10.1038/s41598-017-16159-x
 94. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1097-105. DOI:10.1042/CS20150308
 95. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142-52. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.023
 96. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017;68:119-32. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.006
 97. Golabi P, Locklear CT, Austin P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6318-27. DOI:10.3748/wjg.v22.i27.6318
 98. Smart NA, King N, McFarlane JR, et al. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834-43. DOI:10.1136/bjsports-2016-096197
 99. Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(3):G619-26. DOI:10.1152/ajpgi.00428.2007
 100. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
 101. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43. DOI:10.1016/j.jhep.2013.02.012
 102. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33(4):678-83. DOI:10.1016/j.clnu.2013.08.014
 103. Saeed N, Nadeau B, Shannon C, Tincopa M. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):3064. DOI:10.3390/nu11123064
 104. Moosavian SP, Arab A, Paknahad Z. The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver

- disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:40-6. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.10.008
105. Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):589-93. DOI:10.1007/s10620-006-9433-5
 106. Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349-56. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.011
 107. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100322
 108. Xia Y, Zhang S, Zhang Q, et al. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population-based cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:4. DOI:10.1186/s12986-019-0420-1
 109. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151-56. DOI:10.1126/science.aao5774
 110. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000139. DOI:10.1136/bmjgast-2017-000139
 111. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6
 112. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, et al. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1547-59. DOI:10.2147/PPA.S103649
 113. Scragg J, Hallsworth K, Taylor G, et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000678. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000678
 114. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but Not Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.043
 115. Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, et al. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2020;111S:154203. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154203
 116. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
 117. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15. DOI:10.7326/M15-1774
 118. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.9607
 119. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):59. DOI:10.1007/s11892-020-01349-1
 120. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
 121. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045. PMID: 33552482; PMCID: PMC7849298.
 122. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-88. DOI:10.2337/dc19-0167
 123. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46. DOI:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
 124. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*. 2011;4(2):158-70. DOI:10.2174/1874609811104020158
 125. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.025
 126. Ratz V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
 127. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
 128. Maton PN, Ellis HJ, Higgins MJ, Dowling RH. Hepatic HMGCoA reductase in human cholelithiasis: effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Eur J Clin Invest*. 1980;10(4):325-32. DOI:10.1111/j.1365-2362.1980.tb00040.x
 129. Salen G, Colalillo A, Verga D, et al. Effect of high and low doses of ursodeoxycholic acid on gallstone dissolution in humans. *Gastroenterology*. 1980;78(6):1412-8.
 130. Ponz de Leon M, Carulli N, Loria P, et al. Cholesterol absorption during bile acid feeding. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration. *Gastroenterology*. 1980;78(2):214-9.
 131. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeзоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):48-52 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Research PERSPECTIVE: improving the effectiveness and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):48-52 (in Russian)].
 132. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959
 133. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
 134. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090-100.e2; quiz e61. DOI:10.1016/j.cgh.2013.11.031
 135. Boerlage TCC, Haal S, Maurits de Brauw L, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):164. DOI:10.1186/s12876-017-0674-x
 136. Ratz V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology*. 2020;72(3):892-905. DOI:10.1002/hep.31108
 137. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NAFLD: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26-39. DOI:10.1016/j.jhep.2020.02.027
 138. Fougerat A, Montagner A, Loiseau N, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Novel Ligands as Candidates for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2020;9(7):1638. DOI:10.3390/cells9071638
 139. Younossi ZM, Ratz V, Loomba R, et al. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33041-7

140. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.038
141. Agrawal R. The first approved agent in the Glitazar's Class: Saroglitazar. *Curr Drug Targets*. 2014;15(2):151-5. DOI:10.2174/13894501113149990199
142. Kaul U, Parmar D, Manjunath K, et al. New dual peroxisome proliferator activated receptor agonist-Saroglitazar in diabetic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease: integrated analysis of the real world evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):80. DOI:10.1186/s12933-019-0884-3
143. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR α Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(1):5. DOI:10.1007/s11883-020-0823-5
144. Sven MF, Pierre B, Manal FA, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study. *Contemp Clin Trials*. 2020;98:106170. DOI:10.1016/j.cct.2020.106170
145. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3:524-48.
146. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:589-604.
147. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-55.e743.
148. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411-28.30.
149. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*. 2020;73(3):505-15.
150. Geh D, Anstee QM, Reeves HL. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:223-39S272213.
151. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(3):531-8.
152. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an International cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):728-35.e724.
153. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827-38.
154. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703.
155. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6888.
156. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):318-27.
157. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1018-28.
158. Liu H, Xu HW, Zhang YZ, et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10367-74. DOI:10.3748/wjg.v21.i36.10367
159. Zhang H, Xu H, Zhang C, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021;7:207. DOI:10.1038/s41420-021-00589-8
160. Alberts DS, Martinez ME, Hess LM, et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):846-53. DOI:10.1093/jnci/dji144
161. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:267.
162. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
163. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37:S1,81-84. DOI:10.1111/liv.13299
164. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 10TH Edition, 2021. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 10.12.2021.
165. Portillo Sanchez P. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;100:20142739. DOI:10.1210/jc.2014-2739
166. Doycheva I. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):83-95. DOI:10.1111/apt.13405
167. Eslam M, Sanyal AJ, George J. On behalf of an international consensus panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
168. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142-56. DOI:10.1016/j.diabet.2016.04.002
169. Shah RV. Liver fat, statin use, and incident diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):211-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.018
170. Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019;54(3):218-25. DOI:10.1007/s00535-018-01542-w
171. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Tiraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
172. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
173. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x
174. Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, Nigam A. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):62-6.
175. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50.
176. Misra V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:50-5.
177. Stefan N. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endoc Rev*. 2008;29(7):939-60.
178. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
179. Ong J, Younossi Z. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11:1-16.
180. Leite N, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.

181. Younossi Z. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
182. Utzschneider K, Kahn S. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4753-61.
183. Targher G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med*. 2005;22(10):1354-8.
184. Tilg H. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54:303-6.
185. Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-23.
186. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30.
187. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):156-63 e2.
188. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
189. Haufe S. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53:1504-14.
190. Asrih M. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33:186-190.
191. Houmard J. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96:101-6.
192. Kopp C. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-6.
193. American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61:1392-405.
194. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:79-104.
195. Vilsbøll T. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
196. Armstrong M. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
197. Lassailly G. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-88.
198. Bower G. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25:2280-9.
199. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Febuxostat, an inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One*. 2013;25(8):e75527. DOI:10.1371/journal.pone.0075527
200. Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, et al. The relationship of serum uric acid with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2014;47(6):383-8. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2014.01.029
201. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis*. 2002;34(3):204-11.
202. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A crosssectional study. *J Hepatol*. 2009;50(5):1029-34. DOI:10.1016/j.jhep.2008.11.021
203. Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011;60(6):860-6. DOI:10.1016/j.metabol.2010.08.005
204. Gong S, Song J, Wang L, et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):132-8. DOI:10.1097/MEG.0000000000000507
205. Sirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9. DOI:10.1016/j.metabol.2012.08.013
206. Oral A, Sahin T, Turker F, et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients. *Medicina*. 2019;55(9):600. DOI:10.3390/medicina55090600
207. Утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 г. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 10.12.2021 [Federal Clinical Guidelines on "Rheumatology" approved by the ARR in 2013 with additions from 2016. Available at: 10.12.2021. Accessed: 10.12.2021 (in Russian)].
208. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1879-91. DOI:10.2147/CIA.S170533
209. Zhu X, Yan H, Chang X, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatic fibrosis and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000999. DOI:10.1136/bmjdr-2019-000999
210. Mikami K, Endo T, Sawada N, et al. Association of Bone Metabolism with Fatty Liver Disease in the Elderly in Japan: A Community-based Study. *Intern Med*. 2020;59(10):1247-56. DOI:10.2169/internalmedicine.3906-19
211. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12835. DOI:10.1097/MD.00000000000012835
212. Rosato V, Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3415. DOI:10.3390/ijerph16183415
213. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138-53. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313884
214. Yilmaz Y. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis – clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):345-52. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x
215. Poggiogalle E, Donini LM, Lenzi A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease connections with fat-free tissues: A focus on bone and skeletal muscle. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1747-57. DOI:10.3748/wjg.v23.i10.1747
216. Sung J, Ryu S, Song YM, Cheong HK. Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Decreased Bone Mineral Density: A Retrospective Cohort Study in Korea. *J Prev Med Public Health*. 2020;53(5):342-52. DOI:10.3961/jpmph.20.089
217. Chen DZ, Xu QM, Wu XX, et al. The Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome on Osteoporosis in Postmenopausal Females in Eastern China. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2314769. DOI:10.1155/2018/2314769
218. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4-21 [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines on osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathies*. 2020;23(2):4-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo12710
219. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-24.

220. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011;9:85.
221. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49(4):600-7.
222. Madan SA, John F, Pyrsopoulos N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(11):1237-48.
223. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, et al. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 2016;246:13-20.
224. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-67.
225. Luo J, Xu L, Li J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):193-9.
226. 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;65:589-600.
227. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547-54.
228. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl. 1):209-16.
229. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015;63:470-6.
230. Wong VS, Wong GL-H, Yip GW-K, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721-27.
231. Wong VW, Wong GL, Yeung JC, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology*. 2016;63:754-63.
232. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;19:zwab120. DOI:10.1093/eurjpc/zwab12
233. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2119-21.
234. Hu J, Xu Y, He Z, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9:2752-60.
235. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16:246-53.
236. Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2017;47:1417-28.
237. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769
238. Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1011-17. DOI:10.1097/MEG.0b013e32834b8d52
239. Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Leannon-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17932-40. DOI:10.3748/wjg.v20.i47.17932
240. Lorbeer R, Bayerl C, Auweter S, et al. Association between MRI-derived hepatic fat fraction and blood pressure in participants without history of cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2017;35:737-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001245
241. Wang J, Chiu WH, Chen RC, et al. The clinical investigation of disparity of nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese occupational population in Taipei, Taiwan: experience at a teaching hospital. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27:NP1793-804. DOI:10.1177/1010539513483830
242. Qian LY, Tu JF, Ding YH, et al. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: normal is not the new normal. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4293. DOI:10.1097/MD.0000000000004293
243. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, et al. D.E.S.I.R., RISC Study Groups. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens*. 2017;35:493-500. DOI:10.1097/HJH.0000000000001204
244. Zhou K, Cen J. The fatty liver index (FLI) and incident hypertension: a longitudinal study among Chinese population. *Lipids Health Dis*. 2018;17:214. DOI:10.1186/s12944-018-0858-6
245. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. A Prospective Study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One*. 2015;10:e0143560. DOI:10.1371/journal.pone.0143560
246. Lau K, Lorbeer R, Haring R, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens*. 2010;28:1829-35. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c211b
247. Ryoo JH, Ham WT, Choi JM, et al. Clinical significance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension. *J Korean Med Sci*. 2014;29:973-9. DOI:10.3346/jkms.2014.29.7.973
248. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1926-31. DOI:10.1111/jgh.12643
249. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60:1040-45. DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.009
250. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75:275-84. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419
251. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;157:1109-22. DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.028
252. Marques FZ, Jama HA, Tsyganov K, et al. Guidelines for Transparency on Gut Microbiome Studies in Essential and Experimental Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(6):1279-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13079
253. Spinosa M, Stine JG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Evidence for a Thrombophilic State? *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1036-44. DOI:10.2174/1381612826666200131101553
254. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002;71(2):89-93. DOI:10.1002/ajh.10192
255. Verrijken A, Francque S, Mertens I, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(1):121-9. DOI:10.1002/hep.26510
256. Lombardi AM, Fabris R, Berti de Marinis G, et al. Defective ADAMTS13 synthesis as a possible consequence of NASH in an obese patient with recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2014;92(6):497-501. DOI:10.1111/ejh.12273
257. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011;31(2):176-83. DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
258. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014;61(1):148-54. DOI:10.1016/j.jhep.2014.03.013
259. Northup PG, Argo CK, Shah N, Caldwell SH. Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human

- evidence, therapeutic implications, and preventive implications. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):39-48. DOI:10.1055/s-0032-1306425
260. Stine JG, Northup PG. Coagulopathy Before and After Liver Transplantation: From the Hepatic to the Systemic Circulatory Systems. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):253-74. DOI:10.1016/j.cld.2016.12.003
 261. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood.* 2010;116(1):113-21. DOI:10.1182/blood-2010-02-267740
 262. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1357-64. DOI:10.1038/sj.ijo.0802778
 263. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med.* 2004;34(3):181-200. DOI:10.2165/00007256-200434030-00004
 264. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med.* 2003;33(11):795-807. DOI:10.2165/00007256-200333110-00002
 265. Van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2186-92. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x
 266. Kupchak BR, Creighton BC, Aristizabal JC, et al. Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. *Thromb Res.* 2013;131(6):e227-34. DOI:10.1016/j.thromres.2013.02.014
 267. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:636-46. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.063
 268. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1511-22. DOI:10.1016/j.jacc.2010.12.017
 269. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6820-34. DOI:10.3748/wjg.v21.i22.682
 270. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
 271. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-39. DOI:10.1161/01.cir.99.18.2434
 272. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41. DOI:10.1161/01.hyp.37.5.1236
 273. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care.* 2013;36:3772-78. DOI:10.2337/dc13-0506
 274. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664-670. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342
 275. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):e28-e35. DOI:10.1097/MEG.0000000000000909
 276. Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology.* 2013;58:1306-14. DOI:10.1002/hep.26495
 277. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014;237:490-3. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.004
 278. Ozturk K, Uygun A, Guler AK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis.* 2015;240:380-386. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.009
 279. Chen Y, Xu M, Wang T, et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015;241:145-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.002
 280. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):460. DOI:10.3390/ijms17040460
 281. Chou CY, Yang YC, Wu JS, et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12:359-65. DOI:10.1177/1479164115585009
 282. Packer M. Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med.* 2020;133(2):170-7. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.09.002
 283. Packer M. Leptin-aldosterone-neprilysin axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation.* 2018;137:1614-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474
 284. Whitsett M, Wilcox J, Yang A, et al. Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2019;39:933-40. DOI:10.1111/liv.14018
 285. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawanatana P, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(11):1166-75. DOI:10.1016/j.dld.2018.09.004
 286. Chung GE, Lee JH, Lee H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis.* 2018;272:137-44. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.027
 287. Zhang Z, Wang P, Guo F, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res.* 2018;46:3959-69. DOI:10.1177/0300060518782780
 288. Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, et al. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- α -lowering property. *Dig Liver Dis.* 2012;44:492-6. DOI:10.1016/j.dld.2011.12.013
 289. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Greace Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-22. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61272-X
 290. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 291. Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:438-42. DOI:10.1111/dom.13061
 292. Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:835-43. DOI:10.2147/DMSO.S184767
 293. Diaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res.* 2018;114:336-346. DOI:10.1093/cvr/cvx186
 294. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:495-502. DOI:10.1177/2047487318755531
 295. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration

- with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
296. Hagbin H, Gangwani MK, Ravi SJK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(6):603-14. DOI:10.20524/aog.2020.0550
 297. Sinner MF, Wang N, Fox CS, et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:219-224.
 298. Käräjämäki AJ, Pääs OP, Savolainen M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA Study). *PLoS One*. 2015;10:e0142937.
 299. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1:139-52. DOI:10.1016/j.jacep.2015.04.004
 300. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. DOI:10.1016/j.jcc.2015.04.002
 301. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(1):1-11. DOI:10.1016/j.jacc.2015.04.058
 302. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
 303. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4:65-69 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzhsky AV, et al. Propafenone in restoring sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEUS is an open, multicenter, pilot study in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4:65-69 (in Russian)].
 304. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
 305. Von Haehling S, Schefold JC, Jankowska EA, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:585-92.
 306. Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99:1685-92.
 307. Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Shaw SY. Development and Validation of an Algorithm to Identify Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record. *Dig Dis Sci*. 2016;61:913-9. DOI:10.1007/s10620-015-3952-x
 308. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:297-310. DOI:10.1038/nrneph.2017.16
 309. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001680. DOI:10.1371/journal.pmed.1001680
 310. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
 311. Park H, Dawwas GK, Liu X, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. *J Intern Med*. 2019;286:711-22. DOI:10.1111/joim.12964
 312. Yeung MW, Wong GL, Choi KC, et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2017. DOI:10.1016/j.jhep.2017.09.020
 313. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2020;40:347-54. DOI:10.1111/liv.14274
 314. Chon YE, Kim HJ, Choi YB, et al. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2020;10:8996. DOI:10.1038/s41598-020-65940-y
 315. Heda R, Yazawa M, Shi M, et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. *World J Gastroenterol*. 2021;27(17):1864-82. DOI:10.3748/wjg.v27.i17.1864
 316. Monteillet L, Gjorgjieva M, Silva M, et al. Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non alcoholic fatty liver disease-like context. *Mol Metab*. 2018;16:100-15. DOI:10.1016/j.molmet.2018.07.006
 317. Ackers I, Malgor R. Interrelationship of canonical and non-canonical Wnt signalling pathways in chronic metabolic diseases. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:3-13. DOI:10.1177/1479164117738442
 318. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:710-30. DOI:10.1038/nrendo.2017.91
 319. Mencke R, Hillebrands JL. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev*. 2017;35:124-46.
 320. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):562. DOI:10.3390/ijms17040562
 321. De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2492-503. DOI:10.1056/NEJMoa130603
 322. Musso G, Cassader M, Gambino R. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 gene variants affect renal disease and function in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62:658-9.
 323. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:285-92.
 324. García-Lezana T, Raurell I, Bravo M, et al. Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;67:1485-98.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2021

Развитие портальной гипертензии и печеночной недостаточности у молодой женщины на фоне длительного приема витамина А.

Клиническое наблюдение

О.С. Аришева✉, С.В. Авдошина, Л.А. Горева, М.А. Маркова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Использование безрецептурных средств – распространенное явление в современном обществе. Представляем случай поражения печени на фоне длительного безрецептурного приема витамина А. На протяжении 2 лет молодая пациентка ежедневно принимала до 15 капсул комбинированного препарата, содержащего ретинола пальмитат 55 мг (100 тыс. МЕ) + Альфа-Токоферола ацетат 100 мг, содержание витамина А в котором значительно превосходило рекомендуемую суточную дозу. Постепенно пациентка отметила появление артралгий, кожного зуда, гиперемии ладоней и стоп, отслоения кожи на подошвах, обильное выпадение волос, трещины в уголках рта и в области мочек уха. Состояние продолжало ухудшаться с развитием признаков цирроза печени в виде портальной гипертензии (асцит, спленомегалия) и снижения белково-синтетической функции органа. Исключались хронические вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, гемохроматоз, болезнь Вильсона, алкогольная болезнь печени. При биопсии печени были обнаружены характерные признаки гипervитаминоза А без фиброза. В течение 8 мес после прекращения приема препарата наблюдали полный регресс симптомов. Хроническая токсичность витамина А может приводить к серьезным повреждениям печени и должна учитываться при дифференциальной диагностике хронических заболеваний печени. Назначение витамина А должно осуществляться только по медицинским показаниям, в течение ограниченного периода времени и под тщательным медицинским наблюдением.

Ключевые слова: ретинол, витамин А, цирроз печени, гепатотоксичность

Для цитирования: Аришева О.С., Авдошина С.В., Горева Л.А., Маркова М.А. Развитие портальной гипертензии и печеночной недостаточности у молодой женщины на фоне длительного приема витамина А. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(2):254–258. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201373

CASE REPORT

The development of portal hypertension and liver failure on the background of long-term intake of vitamin A in a young woman. Case report

Olga S. Arisheva✉, Svetlana V. Avdoshina, Lubov A. Goreva, Maria A. Markova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The use of over-the-Counter (OTC) pharmaceuticals is a common phenomenon in today's society. We present a case of liver injury associated with long-term OTC use of vitamin A. The young patient took daily up to 15 capsules of a combined preparation for 2 years containing retinol palmitate 55 mg (100,000 IU) + Alpha-Tocopherol acetate 100 mg, the content of vitamin A in which significantly exceeded the recommended daily dose. Gradually, the patient noted the appearance of arthralgia, skin itching, hyperemia of the palms and feet, exfoliation of the skin on the soles, profuse hair loss, cracks in the corners of the mouth and in the area of the earlobes. Patient's condition worsened with the development of signs of liver cirrhosis in the form of portal hypertension (ascites, splenomegaly) and a decrease in the protein-synthetic function of the organ. Chronic viral hepatitis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, hemochromatosis, Wilson's disease, alcoholic liver disease were excluded. Liver biopsy showed characteristic signs of hypervitaminosis A without fibrosis. A complete regression of symptoms was observed within 8 months after discontinuation of the drug. A toxicity can lead to serious liver injury and should be considered in the differential diagnosis of chronic liver disease. Vitamin A should only be prescribed for medical reasons, for a limited period of time, and under close medical supervision.

Keywords: retinol, vitamin A, cirrhosis, portal hypertension

For citation: Arisheva OS, Avdoshina SV, Goreva LA, Markova MA. The development of portal hypertension and liver failure on the background of long-term intake of vitamin A in a young woman. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):254–258. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201373

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аришева Ольга Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева. Тел.: +7(909)626-94-96; e-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597

Авдошина Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева. ORCID: 0000-0002-1393-8503

Горева Любовь Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева. ORCID: 0000-0002-5456-8545

Маркова Мария Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева. ORCID: 0000-0001-6409-4075

✉ **Olga S. Arisheva.** E-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597

Svetlana V. Avdoshina. ORCID: 0000-0002-1393-8503

Lubov A. Goreva. ORCID: 0000-0002-5456-8545

Maria A. Markova. ORCID: 0000-0001-6409-4075

В настоящее время все больше пациентов занимается самолечением препаратами, приобретаемыми без рецепта или через сеть Интернет, что ведет к их бесконтрольному приему и развитию серьезных нежелательных явлений. Наиболее доступными являются витаминсодержащие препараты и витаминные комплексы. В частности, капсулированное поливитаминное средство ретинола пальмитат 55 мг + Альфа-Токоферола ацетат 100 мг. Токоферол препятствует окислению витамина А в кишечнике и снижает токсичность ретинола. Одна капсула содержит 100 тыс. МЕ ретинола. В настоящее время рекомендованная норма ретинола составляет 2700 МЕ [1]. Дозы более 40 000 МЕ в день обуславливают токсическое воздействие и приводят к ряду таких симптомов, как сухость кожи, хейлоз, гингивит, мышечная и суставная боль, усталость, депрессия и поражение печени [2]. Изменение активности печеночных ферментов незначительно и непостоянно, обычно оно превышает верхнюю границу нормы не более чем в 1–4 раза. В то же время длительное применение высоких доз витамина А может привести к портальной гипертензии с асцитом, варикозным расширением вен пищевода и спленомегалией еще до формирования ложных долек и нарушения архитектоники печени, т.е. без развития цирроза печени [3–5].

Повреждение печени на ранних стадиях обратимо и обычно медленно разрешается после прекращения приема препарата [6]. Продолжение применения витамина А при дисфункции печени может привести к формированию истинного цирроза, необходимости выполнения трансплантации печени или летальному исходу [7]. В современной литературе очень мало тематических исследований, посвященных витамин-А-индуцированным повреждениям печени. Так, A. Geubel и соавт. описали 41 случай поражения печени, ассоциированного с приемом витамина А [8]. Все случаи диагностированы на основании сопоставимого анамнеза, результатов биопсии печени и отсутствия других причин гиперплазии звездчатых клеток. Была отмечена высокая распространенность нецирротической портальной гипертензии. Асцит присутствовал у 22% пациентов. Отмена препарата привела к снижению активности аминотрансфераз. Средний период наблюдения составил 4,6 года. Повторные биопсии печени у трех пациентов показали прогрессирование от стеатоза до фиброза. Семи пациентам было выполнено хирургическое портокавальное шунтирование, шесть умерли от терминальной печеночной недостаточности с кровотечением из варикозно расширенных вен. Двум пациентам проведена ортотопическая трансплантация печени [8].

Диагностика поражения печени при гипервитаминозе А основана на зарегистрированном факте приема ретинолсодержащих препаратов и исключении других заболеваний печени. Следует отметить, что повышение концентрации витамина в сыворотке крови можно обнаружить не всегда [9]. Биопсия печени может верифицировать как увеличенные, нагруженные липидами, звездчатые клетки, содержащие витамин А (флуоресцирование под УФ-лучами), с различной степенью пресинуоидального фиброза, так и только гиперплазию клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [3, 10].

Приводим клиническое наблюдение дисфункции печени у молодой женщины на фоне приема капсул ретинола пальмитата 55 мг (100 тыс. МЕ) + Альфа-Токоферола ацетат 100 мг в крайне высоких дозах (рис. 1).

Пациентка Л., 23 года, без вредных привычек, госпитализирована в октябре 2018 г. с жалобами на увеличение в объеме живота, отеки нижних конечностей.

Ранее считала себя здоровой, вела спортивный образ жизни, 3 раза в неделю совершала утренние пробежки по 10 км. В течение 2 лет «для красоты волос, кожи и ногтей» постоянно принимала комбинированный витаминный препарат ретинола пальмитат 55 мг + Альфа-Токоферола ацетат 100 мг в дозе до 15 капсул в сутки. За месяц до настоящей госпитализации стала отмечать нарастающую слабость, сухость кожного покрова, кожный зуд, гиперкератоз ладоней и стоп, обильное выпадение волос, боль в голеностопных суставах. В связи с наличием суставного синдрома (больная связывала боль в голеностопных суставах с повышенной физической нагрузкой) амбулаторно проводилось исключение заболеваний соединительной ткани. Данных за наличие ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, синдрома Шегрена не получено. В течение недели пациентка обратила внимание на увеличение в объеме живота, появление отеков нижних конечностей, пожелтение склер, что и послужило поводом для госпитализации.

Состояние при поступлении средней тяжести. Температура тела – 36,6°C. Рост – 174 см, масса тела – 66 кг, индекс массы тела – 21,08 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки сухие, наблюдается гиперемия ладоней и стоп, участки отслоения кожи на подошвах, обильное выпадение волос, трещины в уголках рта и в области мочек уха. Иктеричность склер. Отеки нижней трети голени и стоп. В легких при аускультации дыхание жесткое, несколько ослаблено в нижних отделах. Частота дыхательных движений – 17 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Пульс – 80 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Живот симметричный, равномерно участвует в акте дыхания, увеличен за счет асцита (объем живота – 99 см), симптом волны положительный, расширенные подкожные вены на передней брюшной стенке. Печень и селезенка пальпации недоступны из-за асцита. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Диурез – до 1500 мл, моча обычного цвета.

При лабораторном обследовании зарегистрирована гипохромная нормоцитарная анемия – гемоглобин 112 г/л (норма 120–140), лейкопения – $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4-9 \times 10^9$), тромбоцитопения – $131 \times 10^9/\text{л}$ (норма $180-400 \times 10^9$).

В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 83 мкмоль/л (норма 3–21), прямой билирубин – 50 мкмоль/л (норма 0–3,4), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 251 ед/л (норма 30–120), γ -глутамилтрансфераза (ГГТ) – 72 ед/л (норма 0–55), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 265 ед/л (норма 0–50), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 293 ед/л (норма 0–50), альбумин – 27 г/л (норма 35–52), холинэстераза – 2,909 ед/л (норма 3,93–11,5), церулоплазмин – 453 мг/л (норма 150–600). Коагулограмма: протромбиновое время – 18,4 с (норма 12–18), протромбиновый индекс – 69% (норма 70–120), международное нормализованное отношение – 1,34 МЕ/л (норма 0,9–1,3).

Аутоиммунные антитела: антиядерные антитела (АНА) – менее 1:40 (норма), антитела к гладкой мускулатуре (АГМА) – менее 1:40 (норма).

Электрофорез белков сыворотки крови: α_1 -глобулины – 2,07 г/л (норма 1–2), α_2 -глобулины – 5,13 г/л (норма 5–8), β_1 -глобулины – 3,51 г/л (норма 4–6), β_2 -глобулины – 2,97 г/л (норма 1–4), γ -глобулины – 7,89 г/л (норма 6–12), альбумин – 27,32 г/л (норма 43–51).

Поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С – отрицательные.

Общий анализ мочи без особенностей.

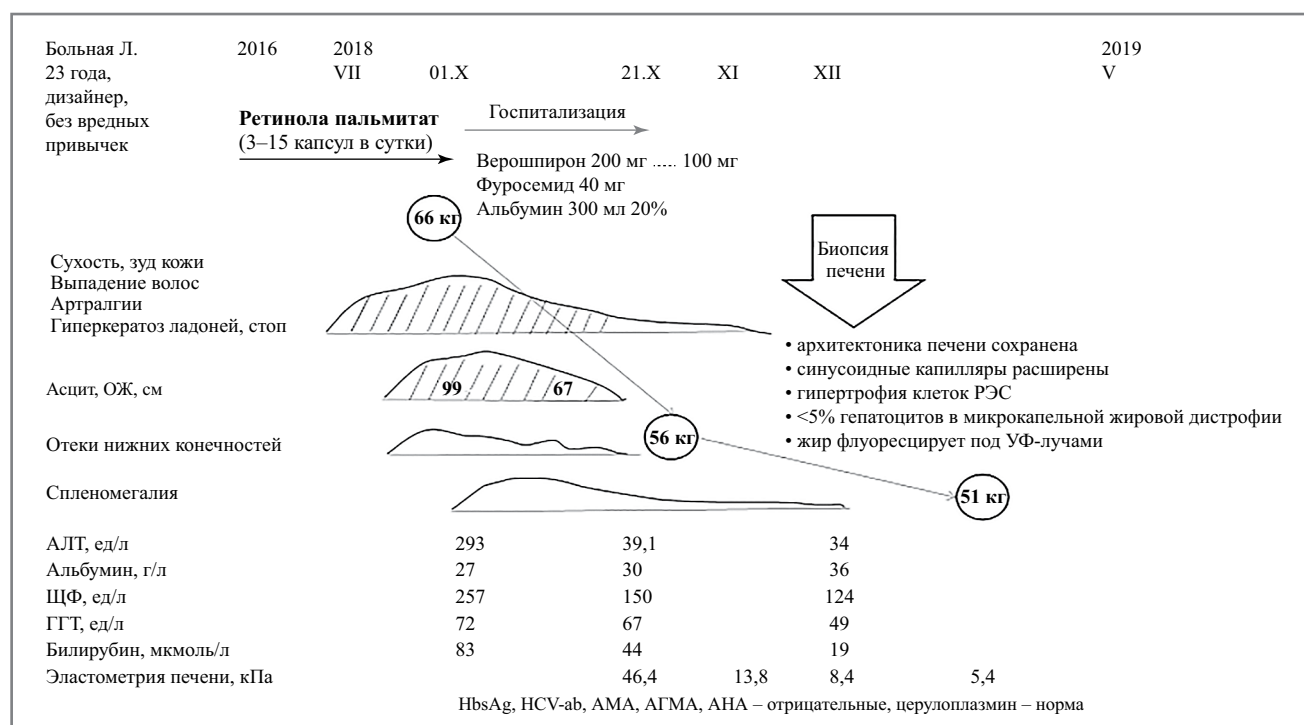


Рис. 1. Схема истории болезни больной Л.

Примечание. ОЖ – объем живота, УФ – ультрафиолетовое излучение, HbsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, HCV-ab – антитела к вирусу гепатита С, AMA – антимитохондриальные антитела.

Fig. 1. Scheme of the medical history of the patient L.

Суточная экскреция меди с мочой – 38 мкг/сут (норма 20–45).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень не увеличена, косо-вертикальный размер правой доли – до 13 мм (норма – 150 мм), не выступает из-под края реберной дуги. Контуры ровные, нечеткие (признаки узурации контура), эхоструктура паренхимы однородна, повышенной эхогенности. Внутривенные протоки и сосуды не расширены. Воротная вена незначительно расширена, просвет 12,5–13,5 мм (норма – до 12 мм). Селезенка увеличена, размерами 135×70 мм (норма – 120×50 мм), площадь 89 см² (норма – менее 40 см²), контуры ровные, однородной структуры. Свободная жидкость общим объемом около 5–7 л выявлена во всех отделах.

Эзофагогастродуоденоскопия без патологии.

Осмотр окулиста – изменений не выявлено.

Учитывая клинко-лабораторные признаки портальной гипертензии (асцит, спленомегалия), а также факт снижения белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеремия), холестаза и повышения активности трансаминаз, наличие цирроза печени не вызвало сомнений.

Обсуждался генез цирроза печени. С учетом молодого возраста, женского пола, повышения активности трансаминаз более 4 норм исключался аутоиммунный гепатит, данных за который не получено (АНА<1:40, АГМА<1:40, электрофорез белков сыворотки крови без изменений). Наличие кожного зуда, холестаза требовало исключения первичного билиарного цирроза, однако низкий титр AMA2<1:40 делал его существование маловероятным. Не обнаруженное кольцо Кайзера–Флейшера и нормальный уровень церулоплазмينا исключали болезнь Вильсона–Коновалова. Алкогольное поражение печени не обсуждалось в связи с отсутствием алкогольного анамнеза и стигм хронической

алкогольной интоксикации. Наличие сохранной менструальной функции исключало развитие поражения печени в рамках гемохроматоза.

При компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием данных за тромбоз в системе воротной и печеночных вен не получено.

С учетом присутствия в анамнезе длительного приема ретинола в крайне высоких дозах, клинических проявлений хронического гипервитаминоза А (сухость кожного покрова, кожный зуд, гиперкератоз ладоней и стоп, алопеция, артралгии, трещины в уголках рта и в области мочек уха) наиболее вероятно имеет место лекарственное поражение печени.

После полной отмены приема витамина А и на фоне стандартной терапии диуретическими препаратами (Верошпирон – 200 мг/сут, фуросемид – 40 мг/сут), заместительной терапии альбумином (300 мл 20% раствора за время госпитализации) наблюдалась существенная положительная динамика в виде снижения массы тела на 10 кг, а также полный регресс отечно-асцитического синдрома, нарастание концентрации альбумина до 30 г/л, снижение содержания билирубина до 44 мкмоль/л, уменьшение выраженности холестаза (ЩФ – 150 ед/л, ГГТ – 67 ед/л), снижение активности трансаминаз (АСТ – 62,4 ед/л, АЛТ – 39,1 ед/л). После разрешения асцита проведена эластометрия печени, верифицирована степень фиброза F4 (плотность печени составила 46,4 кПа).

Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями исключить применение ретинолсодержащих препаратов, соблюдать диету с низким содержанием натрия и витамина А, принимать Верошпирон по 100 мг/сут.

Спустя 1 мес при повторном фибросканировании: степень фиброза F4, при этом плотность печени снижена до 13,8 кПа. Сохранялась алопеция, сухость кожи,

гиперкератоз ладоней и стоп. Обращала на себя внимание повышенная биохимическая активность печеночного процесса (АЛТ – 134 ед/л, АСТ – 120 ед/л), незначительный холестаз (ЩФ – 133 ед/л, ГГТ – 66 ед/л). При УЗИ органов брюшной полости обнаружено незначительное количество свободной жидкости в полости малого таза, воротная вена – 14 см (норма – до 12 мм), спленомегалия – 57 см² (норма – 40 см²). Содержание витамина А находилось у верхней границы нормы и составляло 2,07 мкмоль/л (норма 1,05–2,09). Лечение Верошпироном в дозе 100 мг/сут было продолжено.

Для подтверждения диагноза в декабре 2018 г. проведена пункционная биопсия печени. Архитектоника печени сохранена. Портальные тракты несколько расширены за счет слабовыраженного лимфоидного инфильтрата, целостность пограничной пластинки интактна. В составе портальных трактов 1–2 желчных протока мелкого калибра, эпителий которых находится в состоянии дистрофии. Часть гепатоцитов (<5% в биоптате) – в состоянии микрокапельной жировой дистрофии. Капли жира флуоресцируют под УФ-лучами (ретинол). Группы гепатоцитов с признаками белковой дистрофии. Синусоидные капилляры несколько расширены. Центральные вены не изменены. Гиперплазия клеток РЭС. При окраске препаратов по методу Вильсона и методу Перльса накоплений соединений меди и железа не обнаружено. Активность по METAVIR – A1, степень фиброза по METAVIR – F1.

При обследовании сохранялось увеличение размеров селезенки (54 см²) и диаметра воротной вены (14 см). Белково-синтетическая функция печени была сохранена (альбумин – 38,6 г/л), активность трансаминаз – в норме (АСТ – 26,8 ед/л, АЛТ – 34,0 ед/л), минимальный холестаз (ЩФ – 124 ед/л, ГГТ – 49 ед/л) при нормальных значениях билирубина. Плотность печени – 8,4 кПа (F2). Алопеция.

В мае 2019 г. при контрольном визите самочувствие удовлетворительное, жалоб не предъявляет, масса тела 51 кг. Кожный покров чистый, влажный, сыпи и отеков нет.

Печень не увеличена (9–8–7 см по Курлову), селезенка не пальпируется.

Плотность печени – 5,4 кПа (F0). При лабораторном обследовании – без особенностей. На УЗИ органов брюшной полости – без патологии.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует развитие дисфункции печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью у молодой женщины на фоне длительного приема витамина А в крайне высоких дозах. Диагноз заподозрен при сборе анамнеза и подтвержден морфологически (флуоресцирование капель жира в гепатоцитах под УФ-лучами, гиперплазия клеток РЭС). Наличие гепатоцеллюлярной дисфункции в большинстве случаев расценивают как цирроз печени. У этой больной после отмены ретинола пальмитата наблюдался быстрый регресс клинико-лабораторных проявлений цирроза, а также отсутствие ложных долек и сохранная архитектоника печени при морфологическом исследовании, что свидетельствует в пользу пресинусоидальной портальной гипертензии.

Таким образом, хроническая токсичность витамина А может приводить к серьезным повреждениям печени и должна учитываться при дифференциальной диагностике хронических заболеваний печени. Назначение витамина А необходимо осуществлять только по медицинским показаниям, в течение ограниченного периода времени и под тщательным медицинским наблюдением. Важно, чтобы риски, связанные с «безвредными» витаминами, были доведены до сведения пациентов и медицинских работников.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Комитет по этике Медицинского института РУДН №9 от 09 ноября 2020 года). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (Ethics Committee of the RUDN University Medical Institute, Protocol No. 9 dated November 09, 2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

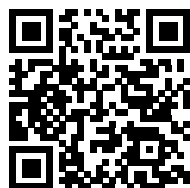
АГМА – антитела к гладким мышцам
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМА – антимитохондриальные антитела
АНА – антинуклеарные антитела
АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Olson JM, Ameer MA, Goyal A. Vitamin A Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532916/>. Accessed: 11.02.2022.
2. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Retinoids. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548568/> Accessed: 11.02.2022.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999 [Sherlok Sh, Duli Dzh. Zaboлевaniia pecheni i zhelchnykh putei. Per. s angl. Pod red. ZG Aprosinoi, NA Mukhina. Moscow: GEOTAR Meditsina, 1999 (in Russian)].
4. Berera S, Calmet F, Arosemena L, et al. Hypervitaminosis A Presenting With Decompensated Liver Disease in the Absence of Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S362
5. Sy AM, Kumar SR, Steinberg J, et al. Liver Damage due to Hypervitaminosis. *ACG Case Rep J*. 2020;7(7):e00431. DOI:10.14309/crj.0000000000000431
6. Isotretinoin/retinol: Various toxicities: case report. *Reactions Weekly*. 2020;1804:166. DOI:10.1007/s40278-020-78595-8
7. Cheruvattath R, Orrego M, Gautam M, et al. Vitamin A toxicity: when one a day doesn't keep the doctor away. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1888-91. DOI:10.1002/lt.21007
8. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, et al. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1701-9. DOI:10.1016/0016-5085(91)90672-8
9. García-Muñoz P, Bernal-Bellido C, Marchal-Santiago A, et al. Liver Cirrhosis From Chronic Hypervitaminosis A Resulting in Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2019;51(1):90-1. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.03.141
10. Nollevaux M-C, Guiot Y, Horsmans Y, et al. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: stellate cell activation and daily dose consumption. *Liver Int*. 2005;26:182-6. DOI:10.1111/j.1478-3231.2005.01207.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2020



OMNIDOCTOR.RU

Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение

Е.А. Волчкова^{✉1,2}, К.С. Легкова¹, Т.Б. Топчий²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

В течение последних 2 лет все медицинское сообщество встало на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. При первичном столкновении с COVID-19 казалось, что этот вирус поражает преимущественно респираторную систему, но при длительном наблюдении выяснилось, что последствия этой болезни могут быть куда более тяжелыми, сопряженными с поражением легких и тромбоэмболическими осложнениями, а также являться пусковым механизмом для аутоиммунных заболеваний. Согласно литературным данным после перенесенного COVID-19 у некоторых пациентов дебютировали системная красная волчанка, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, развивались синдром Гийена–Барре, васкулиты и рассеянный склероз, также в зарубежной литературе описан случай аутоиммунного гепатита (АИГ), который является достаточно редким заболеванием, распространенность которого в Европе составляет 16–18 случаев на 100 тыс. жителей, поражает преимущественно женщин. Известно, что в качестве триггеров аутоиммунного процесса в печени могут послужить химические вещества и лекарства (миноциклин, диклофенак, метилдопа, инфликсимаб, этанерцепт), вирусы (HAV, HEV, EBV, HCV, CMV), факторы внешней среды. В данной статье представлены два клинических примера АИГ, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которая рассматривается нами в качестве первоначального провоцирующего фактора аутоиммунного воспаления. Учитывая редкость АИГ, описание новых триггеров вызывает клинический интерес, может оказаться полезным для врачей разных специальностей, так как ранее в основном сталкивались с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне противовирусной и иммунобиологической терапии. В отечественной литературе пока не встречалось публикаций, посвященных дебюту АИГ у взрослых после коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, аутоиммунный гепатит, триггер, клинический случай

Для цитирования: Волчкова Е.А., Легкова К.С., Топчий Т.Б. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(2):259–264. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201374

CASE REPORT

COVID-19 as a trigger of autoimmune hepatitis. Case report

Ekaterina A. Volchkova^{✉1,2}, Kristina S. Legkova¹, Tatiana B. Topchy²

¹City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Over the past two years, the entire medical community has taken up the fight against the new coronavirus infection. At the initial encounter with COVID-19, it seemed that this virus mainly affects the respiratory system. Still, with long-term observation, it turned out that the consequences of this disease can be much more severe and associated with lung damage and thromboembolic complications, and be a trigger for autoimmune diseases. According to the literature, after suffering COVID-19, some patients debuted systemic lupus erythematosus, hemolytic anemia, thrombocytopenia, developed Guillain–Barré syndrome, vasculitis, and multiple sclerosis, and a case of autoimmune hepatitis (AIH) was described in foreign literature. AIH is a fairly rare disease, the prevalence of which in Europe is 16–18 cases per 100 thousand inhabitants, affecting mainly women. It is known that chemicals and drugs (minocycline, diclofenac, methyl dopa, infliximab, etanercept), viruses (HAV, HEV, EBV, HCV, CMV), environmental factors can serve as triggers of the autoimmune process in the liver. This article presents two clinical cases of AIH that developed after suffering a new coronavirus infection, which we consider as the initial provoking factor of autoimmune inflammation. Given the rarity of AIH, the description of new triggers is of clinical interest. It may be useful for doctors of different specialties since they faced drug-induced liver damage against the background of antiviral and immunobiological therapy. In the domestic literature, there have not yet been any publications devoted to the debut of AIH in adults after coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, autoimmune hepatitis, trigger, clinical case

For citation: Volchkova EA, Legkova KS, Topchy TB. COVID-19 as a trigger of autoimmune hepatitis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2022;94(2):259–264. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201374

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волчкова Екатерина Андреевна** – канд. мед. наук, зав. 1-м терапевтическим отделением ГБУЗ ГКБ №51, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Тел.: +7(916)696-86-73; e-mail: volchkovakaty@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2530-3553

Легкова Кристина Сергеевна – врач-гастроэнтеролог 1-го терапевтического отделения ГБУЗ ГКБ №51. ORCID: 0000-0003-1836-8623

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0003-4491-881X

✉ **Ekaterina A. Volchkova.** E-mail: volchkovakaty@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2530-3553

Kristina S. Legkova. ORCID: 0000-0003-1836-8623

Tatiana B. Topchy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это хроническое не-обратимое заболевание печени, которое характеризуется гипергаммаглобулинемией, наличием циркулирующих аутоантител, картиной гепатита при гистологическом исследовании и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию. АИГ является достаточно редким заболеванием, распространенность которого в Европе составляет 16–18 случаев на 100 тыс. жителей, поражает преимущественно женщин [1]. Заболевание может иметь как бессимптомное течение, так и fulminantное. У 1/3 пациентов АИГ диагностируется уже на стадии цирроза печени [2]. В качестве триггеров аутоиммунного процесса в печени могут послужить химические вещества и лекарства (миноциклин, диклофенак, метилдопа, инфликсимаб, этанерцепт), вирусы (HAV, HEV, EBV, HCV, CMV), факторы внешней среды.

Клинические проявления АИГ характеризуются крайней гетерогенностью, наиболее характерные: слабость, артралгии, миалгии, гепатомегалия, спленомегалия, тяжесть и болезненность в правом подреберье; биохимические маркеры: повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) встречается в 100% случаев, увеличение γ -глобулинов и иммуноглобулинов (Ig)G, щелочной фосфатазы – ЩФ (обычно не более 2–3 норм), слабовыраженная гипербилирубинемия. Диагноз АИГ требует исключения достаточно большого количества заболеваний печени, имеющих схожие клинические и лабораторные проявления, постановка диагноза основывается на выявлении специфичных аутоантител (ANA, SMA, анти-LKM-1), а также характерной гистологической картине (перипортальный гепатит, лимфоплазматическая инфильтрация). В рутинной практике для постановки диагноза используют диагностические критерии Международной группы по изучению АИГ – развернутый вариант критериев АИГ (IAIHG, 1999) и упрощенный вариант диагностических критериев АИГ (IAIHG, 2008) [3]. Алгоритм лечения определяется индивидуально исходя из результатов обследования и определения активности процесса, в качестве препаратов 1-й линии используют преднизолон и азатиоприн как в варианте монотерапии преднизолоном, так и в качестве комбинированной терапии. При выявлении АИГ, резистентного к терапии 1-й линии, используют препараты 2-й линии (микофенолат мофетила, циклоспорин А, такролимус, циклофосфамид) [4]. В ряде случаев возможна замена преднизолона на топический глюкокортикостероид (ГКС) – будесонид (Буденофальк) в дозировке 6–9 мг/сут с целью снижения стероидозависимых нежелательных эффектов, однако при развитии портальной гипертензии его применение становится нецелесообразным: за счет портосистемных шунтов частота стероидных нежелательных явлений становится такой же, как при использовании преднизолона. Эффективность лечения и динамика заболевания оцениваются по уровню АЛТ и IgG, а также по гистологической картине [5].

В данной статье представлены два клинических примера АИГ, развившегося после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которая рассматривается нами в качестве первоначального провоцирующего фактора аутоиммунного воспаления. На момент написания работы описан единственный случай АИГ после коронавирусной инфекции [6].

Описание клинических наблюдений Клиническое наблюдение 1

Больная М., 18 лет, поступила в ГБУЗ ГКБ №51 с жалобами на общую слабость, пожелтение склер и кожных

Таблица 1. Лабораторные анализы пациентки 1
Table 1. Laboratory tests patient 1

Показатель	Амбулаторно	ГБУЗ ИКБ №1	При поступлении в ГБУЗ ГКБ №51	При выписке
Общий билирубин, мкмоль/л	93,8	104,6	66,14	37,4
Прямой билирубин, мкмоль/л	82	84	57,11	12,1
АЛТ, Ед/л	1246	1356	1116,35	60
АСТ, Ед/л	2319	2456	2210,34	45,2
IgG, г/л	–	–	830,1	41,1
ГГТ, Ед/л	199	–	226,5	194,7
ЩФ, Ед/л	122	–	117,3	87,4

покровов. Из анамнеза известно, что за неделю до госпитализации пациентка на фоне полного благополучия отметила пожелтение склер, усталость, в биохимическом анализе крови цитолит более 10 норм, повышение γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), ЩФ, уровня билирубинов прямого и общего (табл. 1). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены спленомегалия, увеличение лимфоузлов гепатодуоденальной связки.

Первая госпитализация в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, где исключен вирусный генез гепатита. Переведена в ГБУЗ ГКБ №51 для дальнейшего обследования и определения тактики ведения. При поступлении лабораторные анализы с высоким уровнем цитолита (более 30 норм), холестаза (см. табл. 1). Также при поступлении обращал на себя внимание высокий титр антител к COVID-19 (IgG>1500), однако пациентка отрицала подтвержденный факт перенесенного COVID-19. За неделю до начала вышеописанных симптомов в течение нескольких дней была немотивированная слабость, которой пациентка не придавала значения. В связи с благополучным социальным анамнезом, отрицательными результатами на вирусные гепатиты и отсутствием приема лекарственных средств для уточнения этиологии гепатита решено выполнить анализ крови на Ig (IgG>800, IgM, IgA – результаты в пределах референтных значений). Тем самым подтверждена аутоиммунная этиология гепатита, затем для верификации типа проведен анализ специфических антител, по результатам которого выявлен высокий титр антител на антинуклеарный фактор на HEp-2 (S120), антитела к гладким мышцам (F-актину) 160+, антитела к SLA/LP обнаружены, данные показатели соответствуют АИГ 1-го типа.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела – 37,0°C. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледные, сухие. Отеки отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичны, частота сердечных сокращений – 78 в минуту, артериальное давление – 100/70 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом.

Таблица 2. Оценка по упрощенным диагностическим критериям АИГ**Table 2. Assessment by simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis**

Показатель	Значение	Баллы	Пациентка 1	Пациентка 2
Аутоантитела	ANA или ASMA $\geq 1:40$	1		
	ANA или ASMA $\geq 1:80$	2	+	
	LKM-1 $\geq 1:40$	2		+
	или SLA	2	+	+
IgG	Верхняя границы нормы	1		
	$>1,1$ нормы	2	+	+
	Вероятный АИГ	1		
Гистологическая картина	Типичный АИГ	2	-	-
	Атипичный АИГ	0		
Маркеры вирусных гепатитов	Отрицательные	2	+	+
Определенный АИГ ≥ 7 баллов; возможный АИГ ≥ 6 баллов			≥ 6	≥ 6

Живот при пальпации болезненный в эпигастральной области и правом подреберье. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Склеры иктеричные.

На УЗИ умеренные диффузные изменения ткани печени. Незначительная спленомегалия (S селезенки 59 см² при норме до 50 см²). Спленомегалия могла быть связана с воспалительным процессом (перенесенная коронавирусная инфекция) и в данном случае не является признаком портальной гипертензии (диаметр селезеночной вены в норме и другие портокавальные и каво-кавальные анастомозы не выявлены).

По данным эзофагогастродуоденоскопии: поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, фолликулярный дуоденит.

При подсчете по упрощенной системе диагностических критериев АИГ от 2008 г. у данной пациентки насчитывалось ≥ 6 баллов. Учитывая вышеуказанные результаты обследования, выставлен диагноз: АИГ 1-го типа высокой степени активности. Биопсия печени не выполнялась в связи с отсутствием технической возможности и высокой достоверностью диагноза по шкале упрощенных диагностических критериев АИГ (табл. 2).

Таким образом, в результате комплексного лабораторно-инструментального обследования поставлен окончательный клинический диагноз: АИГ 1-го типа высокой степени активности.

Проводилась терапия: адеметионин 800 мг/сут внутривенно, урсодезоксихолевая кислота из расчета 15 мг/кг, Реамберин 400 мл внутривенно, терапия ГКС по схеме Саммерскилла 60 мг/сут с последующим постепенным снижением и переходом на поддерживающую дозу будесонида (Буденофальк) 9 мг с 7-й недели. Решение перехода на топический ГСК основано на отсутствии у данной больной цирроза печени и для минимизации побочных эффектов системных ГСК. На фоне лечения отмечались снижение показателей цитолитического синдрома, холестатического синдрома, IgG до 4 (см. табл. 1). Выписана на амбулаторное лечение с последующим наблюдением врача-гастроэнтеролога.

Клиническое наблюдение 2

Больная С., 32 года, поступила в ГБУЗ ГKB №51 с жалобами на общую слабость, тяжесть в правом подреберье, иктеричность склер.

Из анамнеза известно, что в июле 2021 г. проходила диспансеризацию в поликлинике по месту жительства. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание высокие печеночные трансаминазы (>10 норм), амбулаторно установлен диагноз «гепатит неуточненной этиологии», назначена гепатопротекторная терапия, которую пациентка соблюдала в полном объеме. Однако в течение последующей недели беспокоила выраженная общая слабость, отметила потемнение мочи, в биохимическом анализе крови сохранялся синдром цитолиза более 10 норм, повторно консультирована гастроэнтерологом и направлена на госпитализацию в ГБУЗ ИКБ №1 с подозрением на гепатит инфекционной этиологии, где впоследствии выявлены anti-HAV IgM. Проходила стационарное лечение, также во время госпитализации по данным компьютерной томографии органов грудной клетки вирусная пневмония, положительный ПЦР-тест на COVID-19, получала инфузионную, ГКС-, гепатопротекторную, противовирусную терапию. Выписана с положительной клинико-лабораторной динамикой (АСТ – 173, АЛТ – 226, ГГТ – 292). В контрольных анализах амбулаторно в сентябре 2021 г. отмечалось нарастание печеночных трансаминаз (>10 норм). Данное состояние расценено как ранний рецидив вирусного гепатита А, госпитализирована в ГБУЗ ИКБ №1. В ходе проведенного обследования данных о течении острого инфекционного заболевания вирусной этиологии не получено. Взяты маркеры аутоиммунного поражения печени: гр 20 IgG положит., LKM-1 IgG положит., LC-1 IgG положит. Таким образом, полученные данные позволили поставить предварительный диагноз: АИГ высокой степени активности. Для дальнейшего обследования и лечения переведена в ГБУЗ ГKB №51.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела – 36,5°C. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледные, влажные. Отеки отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных

движений – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичны, частота сердечных сокращений – 72 в минуту, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации безболезненный, незначительный дискомфорт в правом подреберье. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Склеры иктеричные.

По данным УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена в размерах, выступает из-под края реберной дуги, толщина правой доли – 126 мм (норма до 125 мм), толщина левой доли – 90×73 мм (норма до 60 мм); контуры печени четкие, неровные, бугристые. Структура паренхимы неоднородная, крупноузловая, экзогенность паренхимы средняя, очаговой патологии нет. Сосудистый рисунок изменен. Диаметр ствола воротной вены – 12 мм, расширение пупочной вены. Селезенка: длина – 140 мм, ширина – 52 мм, структура однородная, селезеночная вена – 0,5 см (норма до 0,6 см). Заключение: картина фиброза печени с портальной гипертензией. Мелкие пристеночные включения желчного пузыря.

Эзофагогастродуоденоскопия. Заключение: варикозное расширение вен пищевода по К. Raquet 2-й степени. Недостаточность кардии. Поверхностный гастрит. Портальная гипертензионная гастропатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный бульбит.

Принимая во внимание данные лабораторных анализов (LKM-1 IgG положит., IgG>28), также инструментальные данные (признаки портальной гипертензии), выставлен окончательный клинический диагноз: цирроз печени класс А по Чайлду–Пью (6 баллов) в исходе АИГ 2-го типа. Портальная гипертензия: варикозно расширенных вен пищевода 2-й степени, гепатоспленомегалия в стадии компенсации. Печеночно-клеточная недостаточность (гипоальбуминемия). Печеночная энцефалопатия 0-й стадии. Согласно новым диагностическим критериям АИГ у данной пациентки зафиксировано ≥6 баллов, высокая вероятность АИГ. Биопсия печени не выполнялась в связи с отсутствием технической возможности и достоверностью диагноза по шкале упрощенных диагностических критериев АИГ (см. табл. 1).

Начата терапия ГКС по схеме 60 мг/сут (схема Саммерскилла), а также адеметионин 800 мг/сут внутривенно, урсодезоксихолевая кислота из расчета 10 мг/кг, Реамберин 400 мл внутривенно, спиронолактон 50 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, на фоне которой в лабораторных анализах отмечалась положительная динамика в виде снижения цитолиза с 20 норм до 8, уровня билирубина, IgG в динамике (табл. 3).

Исходя из наличия портальной гипертензии, стойких необратимых изменений в виде фиброза печени принято решение о добавлении азатиоприна в начальной дозе 50 мг/сут с 3-й недели с последующей постепенной отменой преднизолона и переходом на изолированный прием азатиоприна. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с дальнейшим наблюдением врача-гастроэнтеролога.

Обсуждение

В обоих клинических случаях представлен АИГ, впервые выявленный, подтвержденный клинически, лабораторно наличием специфических антител, с исключением вирусной и лекарственной природы поражения печени, диагноз выставлялся с использованием диагностических критериев Международной группы по изучению АИГ (упрощенный вариант IAHG, 2008). Обе пациентки имели более 6 баллов, что позволяло выставить диагноз с высокой сте-

Таблица 3. Лабораторные анализы пациентки 2
Table 3. Laboratory tests patient 2

Показатель	Амбулаторно	ГБУЗ ИКБ №1	При поступлении в ГБУЗ ГКБ №51	При выписке
Общий билирубин, мкмоль/л	32,8	30,5	36,9	21,9
Прямой билирубин, мкмоль/л	15,25	16	12,5	6,1
АЛТ, Ед/л	1115,9	1123	767,5	340,3
АСТ, Ед/л	1261	1129	76	105,5
IgG, г/л	–	–	28,6	20,35
ГГТ, Ед/л	328	–	255,3	160,9
ЩФ, Ед/л	122	–	312,6	162,8

пенью вероятности, несмотря на отсутствие биопсии печени. В первом случае показанием к началу лечения являлся острый гепатит высокой степени активности (превышение АЛТ>10 норм), во втором также гепатит высокой степени активности уже на фоне цирроза печени, что также обусловило выбор индукционной терапии. В первом случае назначена монотерапия преднизолоном с хорошим клиническим и лабораторным эффектом, рекомендацией перехода на Буденофальк с 20-й недели с целью минимизировать системные побочные эффекты ГКС.

Буденофальк (будесонид) – единственный в России топический синтетический ГКС II поколения в форме для перорального применения, имеющий официальное показание АИГ. Очень высокая аффинность будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивает препарату более высокую эффективность, чем у системных ГКС [7]. Будесонид при пероральном приеме всасывается в кишечнике и через систему воротной вены попадает в печень. При прохождении через печень 90% препарата разрушается (эффект «первого прохождения»). В отличие от системных ГКС только 10% будесонида попадает в системную циркуляцию (при этом около 90% этого количества связывается с альбумином и инактивируется). Таким образом, системная биодоступность будесонида – всего 1%. При использовании стандартной суточной дозы 9 мг благодаря эффекту «первого прохождения» через печень выработка собственного кортизола не падает ниже критического уровня 5,4 мкг/дл, что и объясняет существенное уменьшение частоты системных побочных эффектов у лиц, принимающих будесонид. К настоящему времени в целом ряде исследований продемонстрирована эффективность будесонида как в рамках терапии 1-й линии АИГ, так и 2-й. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) будесонид может использоваться в комбинированном лечении с азатиоприном нецирротического АИГ или у пациентов без цирроза печени, но с серьезными побочными эффектами от стероидов и недостаточным терапевтическим ответом на азатиоприн [1]. Для индукции ремиссии АИГ рекомендуется дозировка 3 мг 3 раза в сутки будесонида (Буденофальк) до достижения биохимической

ремиссии (6–12 мес). Для поддержания ремиссии АИГ дозировка будесонида составляет 3 мг 2 раза в сутки как минимум в течение 24 мес после нормализации маркеров воспаления.

Во втором случае у пациентки уже сформировался цирроз печени до клинической манифестации, что свидетельствует о давности бессимптомного течения, характерного для АИГ, триггером для проявления активности, вероятно всего, послужили перенесенный вирусный гепатит А и коронавирусная инфекция практически в одно время. Учитывая высокую активность гепатита и уже сформировавшийся цирроз печени, выбрана комбинированная индукционная терапия согласно рекомендациям EASL 2015: преднизолон и добавление азатиоприна при достижении дозы преднизолона 40 мг. Такая тактика выбрана исходя из, вероятно, пожизненной необходимости приема поддерживающей терапии, так как уже имеется сформировавшийся цирроз печени. В результате цель комбинированной терапии – переход на монотерапию азатиоприном, тем самым избавление молодой пациентки от системных осложнений продолжительной терапии ГКС и обеспечение длительной клинической, лабораторной и гистологической ремиссии на фоне приема поддерживающей дозировки азатиоприна. В «золотом стандарте» постановки диагноза перед началом лечения необходимо проведение биопсии печени. Мы не имели технической возможности провести эту манипуляцию, однако тяжесть течения и набор диагностических критериев оправдывали начатую терапию. У обеих пациенток получена хорошая клиническая и лабораторная динамика, обе выписаны с рекомендациями выполнения биопсии печени в специализированном учреждении.

Последствия коронавирусной инфекции могут оказаться куда более тяжелыми и сопряженными не только с поражением легких и тромбоэмболическими осложнениями, а также являться пусковым механизмом для аутоиммунных заболеваний. В приведенной работе С. Sañas [8] представлены такие клинические случаи. После перенесенного COVID-19 у некоторых пациентов дебютировали системная красная волчанка, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, развивался синдром Гийена–Барре, васкулиты и рассеянный склероз. Также в European Journal of Case Reports in Internal Medicine описан клинический случай

развития АИГ у пациента 57 лет через несколько недель после перенесенного COVID-19 [6]. Также имеются клинические данные, связанные с лекарственным поражением печени на фоне приема противовирусной и иммунобиологической терапии [9].

В представленных нами случаях манифестация основного аутоиммунного заболевания во времени сопряжена с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией, пациентки имели высокий титр антител класса G к COVID-19. В первом случае предположение выстроено на основе анамнеза и имеющихся антител, вакцинирована пациентка не была. Во втором случае перенесенный COVID-19 подтвержден документально. Известно, что катализатором к началу АИГ нередко являются вирусные инфекции, нельзя исключить, что и в случае обеих пациенток этим триггером стала коронавирусная инфекция.

Заключение

COVID-19 оказывает серьезное воздействие не только на респираторную систему, как предполагалось изначально. Появляется все больше сообщений, посвященных отдаленным последствиям у переболевших. Приведенные клинические случаи заставляют более тщательно относиться к наблюдению пациентов с цитолитическим синдромом после коронавирусной инфекции, чтобы не пропустить не только лекарственное повреждение печени, но и дебют аутоиммунного заболевания.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. В данной статье приведено описание двух клинических случаев, не являющихся клиническим исследованием, в связи с чем одобрение этического комитета не требовалось.

Ethics approval. This article describes two clinical cases that are not clinical trials and therefore do not require ethical committee approval.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – γ -глутамилтрансфераза

ГКС – глюкокортикостероид
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
Ig – иммуноглобулин

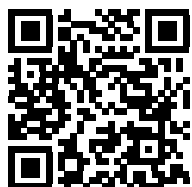
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004. DOI:10.1016/j.jhep.2015.06.030
2. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1993;105(6):1824-32. DOI:10.1016/0016-5085(93)91081-r
3. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group

- (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 2009;50(2):538-45. DOI:10.1002/hep.23042
4. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2014; с. 18-20 [Lopatkina TN, Autoimmunnyi gepatit i ego variantnye for-my: novyi vzgliad i novye vozmozhnosti lecheniya. Pособie dlia vrachei. Moscow: Forte print, 2014; p. 18-20 (in Russian)].

5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Прима Принт, 2019; с. 31-41 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Klinicheskaya gepatologiya: algoritmy diagnostiki i lecheniya. Moscow: Prima Print, 2019; p. 31-41 (in Russian)].
6. Singh B, Kaur P, Maroules M. Autoimmune Hepatitis-Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(3):002264. DOI:10.12890/2021_002264
7. Miehke S, Acosta MB, Bouma G, et al. Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: A practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018. DOI:10.1111/jgh.14151
8. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020;145:110345. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110345
9. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(3):188-97 [Ilchenko LYu, Nikitin IG, Fedorov IG. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(3):188-97 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки

И.Н. Григорьева✉

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация

В статье дается обзор метаанализов, исследующих потребление алкоголя и безалкогольных (кофе, чай, молочных продуктов) напитков в отношении риска рака поджелудочной железы – РПЖ (PubMed, 1995–2019 гг.). Повышенный риск РПЖ был связан с высоким потреблением алкоголя. Повышенный риск употребления алкоголя не объясняется наличием в анамнезе панкреатита, курения табака или диабета. Легкое и умеренное потребление алкоголя может снизить риск РПЖ, вероятно, из-за снижения уровня инсулина, что приводит к снижению риска РПЖ. Взаимосвязь между алкоголем и РПЖ была сильнее у мужчин, чем у женщин. Некоторые метаанализы показали, что небольшое количество кофе может снизить риск РПЖ, а большое количество – повысить риск РПЖ. Другие метаанализы не подтвердили какую-либо связь между риском РПЖ и потреблением кофе или чая. Один метаанализ показал прямую связь риска РПЖ с потреблением молочных продуктов, но большинство исследований не выявило такой связи. Считается, что питание связано с риском РПЖ, но степень риска из-за структуры потребления напитков (доза, длительность, образцы алкоголя, кофе, чай, молочных продуктов) до сих пор не ясна.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, метаанализы, риск, алкоголь, кофе, чай, молочные продукты

Для цитирования: Григорьева И.Н. Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки. Терапевтический архив. 2022;94(2):265–270. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201375

REVIEW

Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages

Irina N. Grigor'eva✉

Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Abstract

This article provides an overview of the metaanalyses (PubMed, 1995–2019) of alcohol and non-alcoholic (coffee, tea, dairy products) beverage consumption in relation to risk of pancreatic cancer – PC (PubMed, 1995–2019). Increased the PC risk was associated with high alcohol intake. The increased risk for heavy drinking did not explained by residual confounding by history of pancreatitis or tobacco smoking or diabetes. Light-moderate alcohol intake may reduced the PC risk, probably due to the fasting insulin levels decrement, which leads to the diminished the PC risk. The association between alcohol and the PC was stronger in men than in women. Some metaanalyses demonstrated that a small amount of coffee may reduce PC risk, and a large amount – to increase PC risk. Another meta-analyses have not confirmed any association between the PC risk and coffee or tea consumption. One meta-analysis revealed a direct association of the PC risk with the dairy products consumption, but most research showed no such connection. Nutrition is considered to be associated with the PC risk, but the degree of risk due to structure of beverages consumption (dose, duration, alcohol, coffee, tea, dairy products pattern) is still not clear.

Keywords: pancreatic cancer, meta-analysis, risk, alcohol, coffee, tea, dairy products

For citation: Grigor'eva IN. Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):265–270. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201375

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является высокоагрессивным раком и занимает 12-е место по распространенности рака с 338 тыс. новых случаев и 7-й самой частой причиной смерти от рака в мире, повлекшей за собой 331 тыс. смертей у обоих полов в 2012 г. [1]. В разных регионах мира РПЖ встречается нечасто. По данным GLOBOCAN (2012 г.), уровень заболеваемости, стандартизированный по возрасту, наиболее высок в Северной Америке (7,4/100 тыс.), средний – в Европе (6–7,3/100 тыс.), Океании (>6/100 тыс.) и самый низкий – в Южной и Центральной Азии и большей части Африки (1,0/100 тыс.) [1].

У РПЖ многофакторная этиология – табак, алкоголь, группа крови, ожирение [2], отсутствие физической актив-

ности, диабет [3], питание, семейный анамнез, генетика, инфекция (*Helicobacter pylori*, вирус гепатита С), панкреатит и др. [4].

Электронный поиск литературы выполнен в PubMed (предоставленном Национальной медицинской библиотекой), Web of Science и Google Scholar, чтобы определить приемлемые работы, написанные на английском языке, опубликованные до 15 сентября 2019 г., где были исследованы связи между РПЖ и алкоголем и безалкогольными напитками. Мы используем следующие ключевые слова или фразы: «dietary pattern», или «eating pattern», или «food pattern», или «diet», или «alcohol drinking», или «alcohol consumption», или «coffee», или «coffee consumption», или «coffee intake»,

Информация об авторе / Information about the author

✉Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики». Тел.: +7(913)752-07-02; e-mail: igrigorieva@ngs.ru; ORCID: 0000-0003-0069-7744

✉Irina N. Grigor'eva. E-mail: igrigorieva@ngs.ru; ORCID: 0000-0003-0069-7744

или «tea», или «tea consumption», или «tea intake», или «dairy consumption», или «dairy intake», или «pancreatic cancer», или «pancreatic neoplasm», или «pancreatic carcinoma». Кроме того, мы провели поиск в списках литературных ссылок найденных статей, чтобы определить дальнейшие исследования.

Влияние потребления алкоголя на риск возникновения РПЖ может варьировать в зависимости от типа потребляемого алкоголя, дозы алкоголя, этнической принадлежности и т.д. Механизмы, посредством которых потребление алкоголя оказывает канцерогенное влияние на ПЖ, различны и не до конца понятны. Международное агентство по исследованию рака (IARC) определило этанол и его основной метаболит ацетальдегид в качестве канцерогена для людей [5]. Механизмы, лежащие в основе алкоголь-индуцированного рака, включают: генотоксическое действие ацетальдегида, изменения в метилировании ДНК, сверхэкспрессию факторов роста и их рецепторов [6], окислительное повреждение ДНК и нарушение регуляции пролиферации и апоптоза [7], клеточный стресс, повышение концентрации эстрогенов [8], дефицит питательных веществ, например изменение метаболизма фолатов [9], нарушение иммунного надзора [6] и воспаление [10]. Воспалительная реакция в ткани ПЖ, вероятно, является ключевым канцерогенным эффектом потребления алкоголя в больших количествах [11].

S. Valean и соавт. (2018 г.) анализируют временную динамику РПЖ в Румынии с точки зрения уровней смертности (1980–2012 гг.), показателей заболеваемости (2008–2012 гг.) и данных о потреблении алкоголя (1961–2010 гг.) [12]. Авторы показали тенденцию к увеличению смертности от РПЖ у обоих полов между 1980 и 2012 г. (с 5,50‰ в 1980 г. до 9,30‰ в 2012 г. у мужчин и с 2,92 до 5,10‰ у женщин соответственно), а также тенденцию к увеличению стандартизированного по возрасту показателя смертности, выраженного в числе случаев смерти на 100 тыс. населения для РПЖ у женщин (с 5,20 в 2008 г. до 5,90 в 2012 г.). Потребление алкоголя на душу населения (литров чистого алкоголя в год) увеличилось за тот же период в среднем с 5,0 в 1961 г. до 14,4 в 2008–2010 гг. Авторы считают, что РПЖ связан с повышенным потреблением алкоголя.

Гетерогенность оценивали с использованием Q-теста и статистики I-квадрата [13]. Значение p Q-критерия $>0,10$ или $I^2 < 50\%$ указывало на отсутствие гетерогенности между исследованиями, и для расчета pooled odds ratios, т.е. отношений шансов (ОШ), объединенных из нескольких исследований (оОШ) использовалась модель с фиксированными эффектами. Если значение p Q-критерия $\leq 0,10$ или $I^2 \geq 50\%$ указывало на высокую степень неоднородности среди исследований, то для метаанализа использовалась модель случайных эффектов [13].

Международный метаанализ воздействия алкоголя на возникновение РПЖ дал противоречивые результаты. Метаанализ Y. Wang и соавт. (2016 г.) включал 19 проспективных исследований (21 когорта), в которых представлены данные 4 211 129 человек [14]. Повышенный риск РПЖ был связан с высоким потреблением алкоголя (относительный риск – ОР 1,15; 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,25, $p=0,001$). Но потребление алкоголя в низкой или средней степени достоверно не было связано с риском РПЖ ($p>0,05$). Между исследованиями гетерогенность была низкой для легкого ($I^2=0,0\%$), среднего ($I^2=0,0\%$) и высокого потребления алкоголя ($I^2=14,5\%$).

В метаанализе (5 исследований «случай-контроль», в которые вошли 3997 пациентов, в том числе 1612 пациентов с РПЖ в китайской популяции) Y. Li и соавт. (2011 г.)

не обнаружили значимой связи между потреблением алкоголя и риском РПЖ (оОШ 1,15, 99% ДИ 0,97–1,37, $p=0,04$; $p=0,10$, $I^2>50\%$) на основании уровня значимости $p<0,01$ [15]. Но анализ в подгруппах выявил, что потребление алкоголя было значительным фактором риска для РПЖ среди китайских мужчин (оОШ 1,71, 99% ДИ 1,32–2,20, $p<0,00001$). Отмечались связи между риском РПЖ и алкоголизмом в «Проспективном исследовании China Kadoorie Biobank», для которого был отобран 512 891 взрослый (688 случаев РПЖ) из 10 различных областей в течение 2004–2008 гг. [16]. По сравнению с трезвенниками мужчины, которые выпивали <140 , 140–280 или 280–420 г алкоголя в неделю, имели незначительный 10% избыточный риск РПЖ [отношение рисков – HR 1,12 (0,81–1,55), 1,09 (0,78–1,53) и 1,14 (0,76–1,70)], тогда как у мужчин, которые выпивали ≥ 420 г в неделю, риск был на ~70% выше (HR 1,69, 1,21–2,37, p для тренда равен 0,007). Умеренное употребление алкоголя (т.е. <280 г в неделю) не было связано с риском РПЖ (HR 1,09, 0,86–1,39). Дополнительная коррекция на диабет не изменила связи между алкоголем и риском РПЖ [16]. Согласно метаанализу P. Maisonneuve и соавт. (2015 г.), алкоголь не входит в список основных факторов риска, связанных с РПЖ [17].

В двух крупных проспективных когортных исследованиях мужчин и женщин, живущих в Соединенных Штатах, риск РПЖ не повышался с ростом дозы потребляемого алкоголя [18]. В метаанализе, включающем 827 случаев нейроэндокринных опухолей ПЖ и 2407 лиц группы контроля, показано, что алкоголь может быть фактором риска для нейроэндокринных опухолей ПЖ: скорректированное оОШ 1,09 (95% ДИ 0,64–1,85; $p=0,75$; $I^2=85,2\%$) для любого потребления алкоголя, ОШ 2,72 (95% ДИ 1,25–5,91; $p=0,01$; $I^2=57,8\%$) для злоупотребления алкоголем, но в метаанализе наблюдалась значительная гетерогенность – $I^2>50\%$ [19].

V. Bagnardi и соавт. (2001 г.) выполнили поиск эпидемиологической литературы с 1966 по 2000 г.: в метаанализе, включавшем 17 исследований (2524 случая РПЖ), не выявлено значимой связи между алкоголем и РПЖ: объединенный ОР (оОР) 0,98 (95% ДИ 0,90–1,05), связанный с потреблением алкоголя в дозе 25 г в день, оОР 1,05 (95% ДИ 0,93–1,18), связанный с потреблением алкоголя 50 г алкоголя в день, оОР 1,18 (95% ДИ 0,94–1,49), связанный с потреблением алкоголя 100 г алкоголя в день [20]. Тест на неоднородность $p<0,05$. V. Bagnardi и соавт. (2015 г.) в последнем метаанализе 39 исследований, опубликованных в период с 1956 по 2012 г., в том числе 27 326 случаев РПЖ из общего числа 486 538 случаев рака, установили, что потребление алкоголя в значительной степени было связано с повышенным риском РПЖ (ОР 1,19, 95% ДИ 1,11–1,28, $I^2=0$) [21]. Эту однонаправленную ассоциацию потребления алкоголя с повышенным риском РПЖ подтверждали в разных исследованиях. Связь между алкоголем и РПЖ была сильнее у мужчин, чем у женщин. Влияние алкоголизма (heavy drinkers) на риск РПЖ было статистически значимым только у мужчин (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27, $I^2=0$), а не у женщин (ОР 1,17; 95% ДИ 0,98–1,40, $I^2=2$). Авторы не нашли существенных доказательств риска РПЖ для легкого и умеренного потребления алкоголя у обоих полов [21]. Легкое умеренное потребление алкоголя может снизить риск РПЖ, вероятно, из-за того, что умеренное потребление снижает уровень инсулина натощак, что связано с уменьшением риска РПЖ [22].

В отношении дозы алкоголя S. Gupta и соавт. (2010 г.) сообщали, что сильное (heavy) потребление алкоголя было

связано с РПЖ среди мужчин и может быть обусловлено дозой, продолжительностью и характером потребления алкоголя, включая пьянство [23]. Эта точка зрения согласуется с результатами метаанализа I. Tgamacere и соавт. (2010 г.), изучавших отношения дозы к риску [13 457 случаев в когортных ($n=11$) и исследованиях «случай-контроль» ($n=21$), опубликованных до 2009 г.] [24]. Объединенный ОР для <3 «drinks» в день составил 0,92 (95% ДИ 0,86–0,97, p для гетерогенности 0,06) и оОР 1,22 (95% ДИ 1,12–1,34) для ≥ 3 «drinks» в день (стандартная доза алкоголя, которая в английском языке носит название «drinks», включает от 13,7 г до 20 г чистого алкоголя; «drinks» рассчитывают для водки, вина, пива и т.д.). Гетерогенности между исследованиями не наблюдалось. Повышенный риск РПЖ для пьянства, по-видимому, не объясняется такими конфаундерами, как наличие в анамнезе панкреатита или табакокурения [24]. Метаанализ 32 исследований показал, что высокие показатели потребления алкоголя (≥ 3 «drinks» в день) были связаны с заметным увеличением ОР (ОР 1,22) для РПЖ [25].

В объединенном анализе первичных данных из 14 проспективных когортных исследований [26] обнаружена положительная связь с риском РПЖ для дозы приема алкоголя (объединенный многовариантный ОР 1,22; 95% ДИ 1,03–1,45 при сравнении ≥ 30 и 0 г алкоголя в день; p для гетерогенности между исследованиями равен 0,80). Считается, что потребление алкоголя связано с повышенным риском РПЖ, но степень риска из-за структуры потребления все еще не ясна.

Стиль и количество потребляемого алкоголя в разных странах различны. Например, в мусульманских странах на Ближнем Востоке и в Западной Азии связь между алкоголем и риском для РПЖ не обнаружена [27].

Многочисленные метаболические эффекты алкоголя могут действовать совместно с другими факторами риска (диетическими, экологическими и генетическими), что приводит к развитию РПЖ [28].

Потребление кофе было связано со снижением риска возникновения нескольких хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, болезнь Паркинсона, заболевания печени и некоторые опухоли [29]. Получены противоположные результаты о связи между риском РПЖ и потреблением кофе в целом [30–32]. Один метаанализ показал положительную связь между потреблением кофе и риском РПЖ в Китае [31], другой метаанализ в Китае – отрицательную связь [32]. Сообщалось о зависимости «доза–реакция» между кофе и риском РПЖ в виде U-образной кривой [33]. J. Dong и соавт. (2011 г.) в метаанализе заключают, что существует обратная ассоциация между потреблением кофе и риском РПЖ: суммарный ОР РПЖ был равен 0,82 (95% ДИ 0,69–0,95, $Q=21,88$, $p=0,057$, $I^2=40,6\%$) для пьющих кофе в обычном количестве, ОР 0,86 (0,76–0,96, $Q=16,12$, $p=0,186$, $I^2=25,6\%$) для тех, кто пьет кофе от низкого до умеренного количества, и ОР 0,68 (0,51–0,84, $Q=7,82$, $p=0,729$, $I^2=0\%$) для тех, кто пьет много кофе, по сравнению с теми, кто не пил или редко пил кофе [29]. Метаанализ H. Rap и соавт. (2016 г.) также указал, что высокое потребление кофе связано с пониженным риском РПЖ (ОР для самого высокого и самого низкого потребления кофе равен 0,75, 95% ДИ 0,63–0,86), но наблюдалась существенная гетерогенность результатов ($I^2=37,8\%$, p для гетерогенности равен 0,045) [32].

S. Bidel и соавт. (2013 г.) не обнаружили существенной связи между потреблением кофе и риском РПЖ в финском проспективном когортном исследовании: скор-

ректированное с учетом нескольких факторов HR заболеваемости РПЖ для ≥ 10 чашек кофе в день по сравнению с непьющими было равным 0,82 (95% ДИ 0,38–1,76; p для тренда 0,95) [34]. В проспективном исследовании US NIH-AARP Diet and Health Study (2015 г.) не показано связи между риском РПЖ и потреблением кофе: по сравнению с тем, кто никогда не пил кофе, HR (95% ДИ), скорректированное с учетом истории курения табака, составило 1,05 (0,85–1,30), 1,06 (0,86–1,31), 1,03 (0,85–1,25), 1,00 (0,79–1,25) и 1,24 (0,93–1,65) для <1 , 1, 2–3, 4–5 и ≥ 6 чашек в день соответственно, p для тренда 0,46 [35]. Метаанализ результатов проспективного исследования «Миллион женщин», проведенного в Великобритании, показал, что статистически значимая связь между потреблением кофе и риском РПЖ незначительна или отсутствует у курильщиков и никогда не курящих, суммарный ОР 1,00, 95% ДИ 0,86–1,17, для ≥ 2 по сравнению с отсутствием потребления кофе [36].

В некоторых исследованиях отдельно исследовались ассоциации кофе с кофеином и кофе без кофеина [18, 35, 37, 38]. В метаанализе, проведенном в США, доказано, что потребление кофе не связано с повышенным риском РПЖ в когорте или после объединения результатов (объединенный ОР 0,62; 95% ДИ 0,27–1,43) для более 3 чашек кофе в день против непьющих кофе; не выявлено статистически значимых ассоциаций потребления кофе без кофеина или общего кофеина [18]. В проспективном исследовании диеты и здоровья NIH-AARP в США наблюдаемое отсутствие связи было одинаковым для всех исследованных слоев (пол, статус курения, кофеина и распространенность диабета) и не наблюдалась связь между потреблением кофе и РПЖ [35].

В рамках Европейского проспективного исследования в области питания и онкологических заболеваний (EPIC) ни общее потребление кофе (HR 1,03; 95% ДИ 0,83–1,27; высокое потребление против низкого потребления), ни потребление кофе без кофеина (HR 1,12; 95% ДИ 0,76–1,63; высокое потребление против низкого потребления) не связаны с риском развития РПЖ [37]. Умеренно низкое потребление кофе с кофеином связано с повышенным риском РПЖ (HR 1,33; 95% ДИ 1,02–1,74) по сравнению с низким потреблением [37]. В то же время авторы могут недооценивать риск РПЖ, так как не были исследованы ассоциации с точки зрения анатомической локализации и гистологического типа РПЖ. Например, в исследовании EPIC потребление кофе с кофеином и без не связано с общим риском рака желудка. Тем не менее общее потребление кофе и кофе с кофеином может быть связано с повышенным риском рака кардиального отдела желудка [39]. Связи между кофе и риском рака могут значительно различаться у разных типов рака. Метаанализы доказали, что потребление кофе не связано с риском развития рака яичников [40], но связано с уменьшением риска рака ротовой полости, глотки, печени, толстой кишки, простаты, эндометрия и меланомы и повышенным риском рака легких [41].

В итальянском метаанализе (2012 г.), основанном на 37 исследованиях «случай-контроль» и 17 когортных исследованиях, приводятся количественные доказательства того, что потребление кофе незначительно связано с риском РПЖ, даже при высоких потреблении оОР составил 1,08 (95% ДИ 0,94–1,25) [38]. Но предыдущее итальянское многоцентровое исследование (1995 г.), проведенное итальянской исследовательской группой по раку ПЖ в 14 итальянских центрах, показало, что между кофе и риском РПЖ может существовать причинно-следственная связь

«доза–эффект»: было доказано, что потребление более 3 чашек кофе на душу населения в день значительно увеличивает риск РПЖ (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,53–4,18, $p < 0,001$) [42].

Данные о типе приготовления кофе и дозозависимом влиянии кофе на риск РПЖ также неоднородны. N. Vhoorathy и соавт. (2013 г.) не наблюдали дифференцированного ответа на дозу кофе [37]. Однако в метаанализе «доза–ответ» (2019 г.), в котором участвовали 959 992 человека и 3831 случай РПЖ (13 когортных исследований), определено, что увеличение риска РПЖ связано с потреблением кофе в зависимости от дозы: риск РПЖ увеличивался на 5,87% (оОР 1,06, 95% ДИ 1,05–1,07) с увеличением потребления на одну чашку в день [43]. Анализ «доза–ответ» в другом метаанализе (2016 г.), со статистически умеренной неоднородностью ($I^2=47,9\%$, $p=0,008$), обнаружил, что в Китае увеличение потребления кофе на одну чашку было связано с увеличением риска РПЖ на 1% [31]. Эти исследования дали противоречивые результаты.

Тип приготовления кофе (т.е. фильтрованный или сваренный) может влиять на концентрацию и типы компонентов, присутствующих в чашке кофе, и может иметь отношение к риску РПЖ [44]. В проспективном когортном исследовании использовались данные 193 439 участников из «Норвежского исследования рака у женщин» и «Исследования здоровья и заболеваний Северной Швеции» [45]. Потребители кофе с высокой степенью фильтрации (≥ 4 стаканов в день) имели мультивариантный скорректированный HR 0,74 РПЖ (95% ДИ 0,57–0,95) по сравнению с потребителями кофе легкой фильтрации (≤ 1 стакана в день) [45]. Авторы предполагают, что увеличение потребления фильтрованного кофе может снизить риск РПЖ.

Эти данные указывают на то, что потребление кофе кажется в целом безопасным при обычных уровнях потребления [46]. Но высокое потребление кофе по сравнению с низким может иметь неблагоприятные последствия для риска РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить потенциальные основные механизмы, с помощью которых потребление кофе может снизить риск развития РПЖ.

Показано, что **полифенолы зеленого чая** обладают антимуtagenными, антигенотоксическими и антиканцерогенными свойствами [47]. Данные эпидемиологических исследований потребления чая и рака пищеварительной системы противоречивы: в метаанализе риска рака пищевода [48], метаанализе риска рака желудка [49], метаанализе риска рака печени [50] продемонстрирован благоприятный эффект зеленого чая в отношении риска рака, но метаанализ риска потребления чая и всех видов рака не подтвердил связь между чаем и раком [51]. Высокое потребление чая не оказало существенного влияния на риск развития РПЖ [52]. Увеличение потребления зеленого чая более 2 чашек в день (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,85–1,06) не было связано с риском РПЖ (метаанализ имеет значительную гетерогенность: $p=0,04$, $I^2=56,9\%$) [53]. Некоторые метаанализы не выявили связи между потреблением чая и риском РПЖ [37, 38, 54, 55].

Различия между результатами могут объясняться несколькими причинами. Могут быть некоторые различия в приготовлении чая (в Китае чай обрабатывают сухим обжигом, в Японии – с использованием пара), более низкие или более высокие дозы полифенолов чая, недооценка конфаундеров (курение, питательные вещества и т.д.). K. Boehm и соавт. (2009 г.) полагают, что для профилактики рака с помощью зеленого чая необходимо принимать 3–5 чашек в день (до 1200 мл в день, обеспечивая минимум

250 мг в день катехинов) [56]. Несмотря на положительные результаты некоторых метаанализов [49–51], все же в больших исследованиях совокупные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что потребление зеленого чая не связано с РПЖ.

Молоко и другие молочные продукты (МП) могут обладать про- и антиканцерогенными свойствами: потребление молочной пищи может повышать концентрацию в крови некоторых гормонов, инсулина и инсулиноподобных факторов роста, которые положительно связаны с риском развития РПЖ [57]. В «Health-AARP Diet and Health Study» наблюдалась статистически значимая положительная связь риска РПЖ с потреблением МП в квинтилях (I–V): коэффициенты риска, специфичные для различных исследований (MVHR) 1,19 (95% ДИ 1,01–1,42, p для тренда 0,004) [58]. В «Объединенном проекте проспективных исследований диеты и рака (Объединенный проект)» не обнаружена связь между общим потреблением МП и риском РПЖ: MVHR 0,98, 95% ДИ 0,82–1,18 при сравнении ≥ 500 г в день с потреблением 1–69,9 г в день [59]. Между исследованиями отсутствовала гетерогенность ($I^2=0$). Тем не менее варианты (или ошибки?) в диетических измерениях из-за использования только одноразовой оценки диеты могли бы привести к большей ложной классификации обычного потребления, чем если бы использовались множественные оценки в течение всего периода наблюдения. Все МП имеют различное количество лактозы, вероятно, необходимо учитывать общее содержание потребляемой лактозы, но не только отдельные компоненты молока (кальций, витамин D, незаменимые жирные кислоты, моно-, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д.). Результаты исследований связи между МП и риском РПЖ противоречивы.

Заключение

Все дизайны эпидемиологических исследований подвержены ограничениям и систематическим ошибкам, включая систематическую ошибку в отзыве, социальные систематические ошибки выборки («selection bias»), отклика («recall bias»), предвзятости публикаций («publication bias»), которые влияют на интерпретацию полученных результатов [60]. Выявленная неправильная классификация потребления напитков, различия диеты между пациентами и контрольной группой, а также поправки к различным факторам могут способствовать необъективным оценкам риска. Например, стандартные объемы кофейных чашек различаются в Европе, Японии и США.

Наконец, данные о роли питания в РПЖ все еще ограничены, особенно для незападных групп населения, и ожидается, что разработка универсального подхода к исследованиям диеты обеспечит прочную основу для будущих исследований. Хотя РПЖ часто считают недостаточно исследованным заболеванием и не существует эффективного метода скрининга, лучший способ снизить заболеваемость и смертность от РПЖ – это эффективная первичная профилактика. Необходимо продолжить выявление модифицируемых факторов риска РПЖ и устранение их канцерогенных эффектов.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АА-АА-А17-117112850280-2.

Funding source. The work was carried out according to the State task within the framework of the budget topic No. AAA-A-17-117112850280-2.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
МП – молочные продукты
ОР (RR) – относительный риск
оОР – объединенный относительный риск
оОШ – объединенное отношение шансов

ОШ – отношение шансов
ПЖ – поджелудочная железа
РПЖ – рак поджелудочной железы
HR – отношение рисков

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. DOI:10.1002/ijc.29210
2. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;9:4-10 [Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS, Tov NL. Pancreatitis, pancreatic cancer and obesity: hypothesis and facts. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2014;9:4-10 (in Russian)].
3. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):555-67. DOI:10.1016/j.jand.2017.07.005
4. Романова Т.И., Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:103-109 [Romanova TI, Grigor'eva IN, Efimova OV. Cancer of the pancreas. Some of the molecular and genetic mechanisms of carcinogenesis as a target for therapy. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2017;2:103-9 (in Russian)].
5. Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res*. 2015; 37(2):311-22.
6. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP. Alcoholic beverages and carbonated soft drinks: consumption and gastrointestinal cancer risks. *Cancer Treat Res*. 2014;159:97-120. DOI:10.1007/978-3-642-38007-5_7
7. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):40-52. DOI:10.1002/mc.20786
8. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):599-612. DOI:10.1038/nrc2191
9. Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption – association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J*. 2009;276(8):2175-91. DOI:10.1111/j.1742-4658.2009.06959.x
10. Huang X, Li X, Ma Q, et al. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK. *Int J Mol Med*. 2015;35(3):653-63. DOI:10.3892/ijmm.2014.2055
11. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387-92.
12. Valean S, Chira R, Dumitrascu D. Epidemiological trends in digestive cancers in Romania, 1955-2012, compared to alcohol consumption. Correlation or coincidence? *Clujul Med*. 2018;91(4):376-86. DOI:10.15386/cjmed-1067
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414):557-60. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557
14. 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
15. Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(4):e18776. DOI:10.1371/journal.pone.0018776
16. Pang Y, Holmes MV, Guo Y, et al. Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people. *Cancer Med*. 2018;7(1):229-39. DOI:10.1002/cam4.1261
17. Massoneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98. DOI:10.1093/ije/dyu240
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):429-37.
19. Haugvik SP, Hedenström P, Korsæth E, et al. Diabetes, smoking, alcohol use, and family history of cancer as risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):133-42. DOI:10.1159/000375164
20. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1700-05. DOI:10.1054/bjoc.2001.2140
21. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93. DOI:10.1038/bjc.2014.579
22. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels: The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:909-16. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009050
23. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1047-59. DOI:10.1007/s10552-010-9533-6
24. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474-86. DOI:10.1002/ijc.24936
25. Welsch T, Kleeff J, Seitz HK, et al. Update on pancreatic cancer and alcohol-associated risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):S69-75.
26. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765-76. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0880
27. Pourhoseingholi MA, Ashtari S, Hajizadeh N, et al. Systematic review of pancreatic cancer epidemiology in Asia-Pacific Region: major patterns in GLOBOCAN 2012. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(4):245-257.
28. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules*. 2017;7(3):E61. DOI:10.3390/biom7030061
29. Dong J, Zou J, Yu XF. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2011;17(9):1204-10. DOI:10.3748/wjg.v17.i9.1204

30. Grigorieva IN. Pancreatic cancer risk factors: a summary review of meta-analytical and prospective cohort studies. Coffee and tea consumption. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:93-96.
31. Nie K, Xing Z, Huang W, et al. Coffee intake and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Minerva Med*. 2016;107(4):270-8.
32. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):253-9. DOI:10.12669/pjms.321.8761
33. Nishi M, Ohba S, Hirata K, Miyake H. Dose-response Relationship Between Coffee and the Risk of Pancreas Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1996;26(1):42-8. DOI:10.1093/oxfordjournals.jjco.a023177
34. Bidel S, Hu G, Jousilahti P, et al. Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer – a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(7):1651-9. DOI:10.1002/ijc.27773
35. Guertin KA, Freedman ND, Loftfield E, et al. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2015;113(7):1081-85. DOI:10.1038/bjc.2015.235
36. Zhou CD, Kuan AS, Reeves GK, et al. Coffee and pancreatic cancer risk among never-smokers in the UK prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1484-92. DOI:10.1002/ijc.31994
37. Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CS, Dik VK, et al. Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1486-92. DOI:10.1016/j.cgh.2013.05.029
38. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(2):311-8. DOI:10.1093/annonc/mdr331
39. Sanikini H, Dik VK, Siersema PD, et al. Total, caffeinated and decaffeinated coffee and tea intake and gastric cancer risk: results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E720-30. DOI:10.1002/ijc.29223
40. Berretta M, Micek A, Lafranconi A, et al. Coffee consumption is not associated with ovarian cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9(29):20807-815. DOI:10.18632/oncotarget.24829
41. Wang A, Wang S, Zhu C, et al. Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. *Sci Rep*. 2016;6:33711. DOI:10.1038/srep33711
42. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas*. 1995;11(3):223-9. DOI:10.1097/00006676-199510000-00002
43. Li TD, Yang HW, Wang P, et al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(5):519-21. DOI:10.1080/09637486.2018.1551337
44. Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, et al. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1533-44. DOI:10.1007/s10552-010-9582-x
45. Lukic M, Nilsson LM, Skeie G, et al. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):287-302. DOI:10.1007/s10654-018-0369-9
46. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;359:j5024. DOI:10.1136/bmj.j5024
47. Takada M, Nakamura Y, Koizumi T, et al. Suppression of human pancreatic carcinoma cell growth and invasion by epigallocatechin-3-gallate. *Pancreas*. 2002;25:45-8. DOI:10.1097/00006676-200207000-00012
48. Zheng JS, Yang J, Fu YQ, et al. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):1-16. DOI:10.1080/01635581.2013.741762
49. Kang H, Rha SY, Oh KW, Nam CM. Green tea consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2010;32:e2010001. DOI:10.4178/epih/e2010001
50. Huang YQ, Lu X, Min H, et al. Green tea and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations. *Nutrition*. 2016;32(1):3-8. DOI:10.1016/j.nut.2015.05.021
51. Tang J, Zheng JS, Fang L, et al. Tea consumption and mortality of all cancers, CVD and all causes: a meta-analysis of eighteen prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2015;114(5):673-83. DOI:10.1017/S0007114515002329
52. Zhang YF, Xu Q, Lu J, et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(4):353-62. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000094
53. Zeng JL, Li ZH, Wang ZC, Zhang HL. Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutrients*. 2014;6(11):4640-50. DOI:10.3390/nu6114640
54. Chang B, Sang L, Wang Y, et al. Consumption of tea and risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer*. 2014;66(7):1109-23. DOI:10.1080/01635581.2014.951730
55. Chen K, Zhang Q, Peng M, et al. Relationship between tea consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on prospective cohort studies and case-control studies. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(5):353-60. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000033
56. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. DOI:10.1002/14651858.CD005004
57. Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J Cancer*. 2004;110:584-8. DOI:10.1002/ijc.20147
58. Thiébaud AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(14):1001-111. DOI:10.1093/jnci/djp168
59. Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol*. 2014; 25(6):1106-15. DOI:10.1093/annonc/mdu019
60. Lu PY, Shu L, Shen SS, et al. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(1):38. DOI:10.3390/nu9010038

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения

М.А. Осадчук^{✉1}, А.М. Осадчук²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта являются одной из актуальнейших проблем в клинической практике внутренних заболеваний из-за чрезвычайно широкой распространенности, наличия тяжелых осложнений, нередко с летальным исходом, трудностей диагностики, обусловленных большим числом бессимптомно протекающих патологий и затруднениями в рациональном выборе терапии. Особого внимания заслуживают данные о том, что в период глобальной пандемии инфекция COVID-19 способна достаточно часто вызывать развитие эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта. В связи с этим представляется важным применение лекарственных средств, способных не только предупредить возникновение эрозивно-язвенных поражений и стриктур на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но и эффективно достигать эпителизации повреждений слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Одним из них является Ребамипид-СЗ (НАО «Северная звезда»), характеризующийся достаточно высоким профилем безопасности и эффективности. Представляется важным рассмотреть вопросы оптимизации профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта различной этиологии с учетом возможности применения ребамипида как в составе комплексной терапии, так и изолированно.

Ключевые слова: эрозии и язвы пищеварительного тракта, клиника, диагностика, лечение, ребамипид

Для цитирования: Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения. Терапевтический архив. 2022;94(2):271–276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376

REVIEW

Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Alexey M. Osadchuk²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract are one of the most pressing problems in the clinic of internal diseases due to the extremely widespread prevalence, the presence of severe complications, often fatal, diagnostic difficulties due to the presence of a large number of asymptomatic pathologies and difficulties in the rational choice of therapy. Particularly noteworthy is the data that during the global pandemic of Covid-19 infection, it is capable, quite often, of causing the development of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract. In this regard, it seems important to use drugs that can not only prevent the occurrence of erosive and ulcerative lesions and strictures throughout the gastrointestinal tract, but also effectively achieve epithelialization of injuries to the mucous membrane of the oral cavity, esophagus, stomach, small and large intestine. One of them is Rebamipide-CZ, which has a fairly high safety and efficacy profile. It seems important to consider the issues of optimizing the prevention and treatment of erosive and ulcerative lesions of various parts of the gastrointestinal tract of various etiologies, taking into account the possibility of using rebamipide both as part of complex therapy and in isolation.

Keywords: erosion and ulceration of the digestive tract, clinical picture, diagnosis, treatment, rebamipide

For citation: Osadchuk MA, Osadchuk AM. Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):271–276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) способны образовываться как в верхних отделах пищеварительного тракта, включая ротовую полость, пищевод и желудок, так и в нижних отделах – в тонкой и толстой кишке. Необходимо отметить, что активное применение ряда лекарственных препаратов, употребление токсических веществ, увеличение продолжительности жизни, в том числе у пациентов с тяжелой сопутствующей

патологией, способствуют появлению эрозивно-язвенных поражений различных отделов ЖКТ. Так, использование химиотерапии для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями может индуцировать развитие мукозитов полости рта, появление эрозивного гастрита и эзофагита, а также коло- и энтеропатии, сопровождающихся развитием диарейного синдрома, воспалительных и эрозивно-язвенных изменений, нередко угрожающих жизни больного [1].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-6-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Осадчук Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8488-9235

✉ **Mikhail A. Osadchuk.** E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Alexey M. Osadchuk. ORCID: 0000-0002-8488-9235

Следует отметить, что при некоторых режимах химио- и лучевой терапии поражение ЖКТ может превышать 80%. При этом тяжелые формы патологии кишечника, включая перфорации и кровотечения, могут развиваться у 20–30% больных, получающих различные формы противоопухолевого лечения [2]. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, за исключением стоматитов, достаточно часто индуцируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Приводятся данные, что до 20–50% пациентов, регулярно принимающих НПВП, могут иметь эрозивное поражение слизистой оболочки желудка [3]. Эрозивное поражение слизистой желудка также может быть связано с приемом крепкого алкоголя, воздействием желчи, бифосфонатов, фосфата натрия и прочих факторов [4].

Несмотря на имеющиеся возможности профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, общее число тяжелых осложнений в виде кровотечений и перфораций, а также смертность от них остаются высокими. При этом распространенность эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и связанных с ними кровотечений снижается, а в нижних отделах, напротив, – увеличивается, что связано с уменьшением частоты встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* и широким использованием ulcerогенных препаратов [5].

Особое внимание заслуживают данные о том, что в период глобальной пандемии COVID-19 способен вызывать поражение пищеварительной системы более чем у 50% инфицированных лиц, в том числе эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ [6]. В связи с этим представляется целесообразным внедрение в клиническую практику препаратов, обладающих достаточной эффективностью не только в терапии, но и в профилактике эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта. Одним из таких препаратов, способных как предупредить возникновение эрозивно-язвенных поражений и стриктур на всем протяжении ЖКТ, так и эффективно достигать эпителизации повреждений слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, является ребамипид [7, 8].

Мукозит полости рта. Оптимизация тактика ведения. Мукозит полости рта сопровождается воспалением слизистой, ее эрозированием и изъязвлением, часто наблюдается у онкологических больных, получающих высокодозную лучевую терапию головы и шеи (у 85–100%), при трансплантации стволовых клеток (у 75–100%) или химиотерапии стандартной дозой для солидных опухолей (у 5–40%). Более того, совместное использование химио- и лучевой терапии у пациентов с раком головы и шеи может увеличить частоту и тяжесть орального мукозита [9].

Наиболее эффективными средствами профилактики и лечения мукозитов полости рта являются криотерапия, лазерная терапия и терапия ростковыми факторами. Однако их применение в повседневной практике нередко затруднено [10]. Внедрение ребамипида в систему профилактики и лечения мукозитов полости рта показывает обнадеживающие результаты. Приводятся данные, что у пациентов, получающих курсы лучевой терапии и принимающих ребамипид, значительно реже развивался тяжелый мукозит: у 33,3% против 83,3%, получающих плацебо ($p=0,036$) [8]. Более поздние исследования подтвердили эффективность ребамипида в профилактике развития мукозита в ответ на применение химио- и лучевой терапии. Так, при назначении раствора ребамипида время развития мукозита сместилось на более поздние сроки: $14,6 \pm 6,4$ дня для группы ребамипида и $11,2 \pm 4,4$ дня для плацебо соответственно [11].

Кроме того, тяжелый мукозит на фоне применения ребамипида развивался реже. Так, у лиц, получающих профилактическое лечение 4% раствором ребамипида, тяжелый мукозит развивался в 1,5 раза реже [12]. Средний показатель тяжести мукозита по классификации Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) в группе получающих ребамипид составил 1,97, тогда как в группе плацебо – 2,81 [13].

Эрозивно-язвенные поражения пищевода. Оптимизация диагностики и лечения. Наиболее частыми причинами эрозивно-язвенного поражения пищевода служат гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и эзофагиты, индуцированные приемом лекарственных средств. Эта группа препаратов способна напрямую повреждать слизистую пищевода или первично изменять моторику пищевода, желудка и уровень давления в нижнем пищеводном сфинктере и провоцировать развитие эзофагита [14].

Приводятся данные о том, что лекарственный эзофагит в 75,6% случаев развивается в анатомическом сужении пищевода, в средней его трети позади левого предсердия. Ряд препаратов, таких как тетрациклин, клиндамицин, эмепрония бромид, аскорбиновая кислота, сульфат железа, индуцируют развитие эзофагита, существующего непродолжительное время и проходящего после прекращения приема препарата. Число таких случаев эзофагита составляет 65,8%. Другая группа лекарственных средств, например НПВП, прежде всего ацетилсалициловая кислота (АСК), индуцирует возникновение персистирующего эзофагита с возможностью формирования язв и стриктур [15]. Эта же группа препаратов способна усугублять течение ГЭРБ. Число случаев эзофагита, ассоциированного с НПВП, составляет 21,8%. Такие препараты, как хлорид калия, сульфат хинидина и бифосфонаты, индуцируют развитие персистирующего повреждения слизистой оболочки пищевода с достаточно редким формированием стриктур [16]. Приводятся данные, что прием ряда препаратов, например нитратов, способен увеличить вероятность развития ГЭРБ практически в 5 раз [17]. Для лекарственного эзофагита характерно острое начало пищеводной симптоматики (одинофагия, дисфагия, боль в груди) в течение 2 нед от начала приема индуцирующего препарата [14]. Частота встречаемости одинофагии составляет 78,4%, боли в груди – 94,6%, дисфагии – 62,2% [18].

Наиболее эффективными средствами лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Тем не менее при их применении не всегда можно достичь ремиссии заболевания, что связано с такими дополнительными механизмами возникновения заболевания, как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, генетический полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, наличие желчного рефлюкса и определенный цитокинный профиль пациента [16, 19]. В настоящее время продемонстрирован положительный эффект комплексной терапии ребамипидом с ИПП в плане лечения различных форм ГЭРБ. Так, на примере 501 пациента с рефлюкс-эзофагитом показано, что сочетанное применение 40 мг эзомепразола и 300 мг ребамипида в день достоверно более эффективно в лечении симптомов ГЭРБ по сравнению с изолированным применением эзомепразола в сроках до 4 ($p=0,011$) и более 4 ($p=0,009$) недель [20]. В отечественных клинических рекомендациях указывается на возможность комбинированной терапии ГЭРБ с применением ИПП и ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [21].

В качестве профилактики развития лекарственного эзофагита рекомендуются перевод пациентов на жидкую форму приема медикаментов и нахождение в вертикальном

положении после приема препарата не менее 30 мин [18]. Положительный эффект ребамипида при лечении различных форм эзофагита связан со стимуляцией синтеза простагландинов и гликопротеина в слизистой оболочке пищеварительного тракта, ингибированием активного кислорода, продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, активности лейкоцитов в слизистой оболочке ЖКТ [22]. Так, результаты проведенного исследования показали, что терапия коррозивного эзофагита 2b–3b степени ИПП и ребамипидом позволила в большинстве случаев избежать формирования стриктур пищевода и дисфагии по сравнению с группой лиц, получающих терапию только ИПП (47% против 5,88%; $p=0,017$) [23].

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Оптимизация диагностики и лечения. В настоящее время наблюдается снижение заболеваемости язвенной болезнью (ЯБ) и гастритом, ассоциированными с *H. pylori*. По оценкам ряда исследований, среди лиц пожилого возраста распространенность приема НПВП, включая АСК, составляет 24,7% [24]. Примерно у 1/2 из них диагностируются эрозии, а у 15–30% при эндоскопическом исследовании выявляются язвенные поражения. Осложнения в верхних отделах ЖКТ, связанные с приемом НПВП, такие как перфорация, непроходимость, кровотечение, встречаются у 3–4,5% пациентов [25]. При этом следует подчеркнуть, что в настоящее время до 20–30% язвенных поражений гастродуоденальной зоны могут носить идиопатический характер [26]. Так, в Италии доля пациентов с идиопатической ЯБ неуклонно увеличивалась с 20% в 2005 г. до 51% к концу 2015 г. Большинство идиопатических язв (80%) было локализовано в желудке, 13% – в двенадцатиперстной кишке, а у 7% пациентов верифицировались множественные язвы [27]. Следует отметить, что *H. pylori*-негативная ЯБ характеризуется рефрактерностью к проводимой терапии ИПП, наличием множественных дефектов, упорным диспепсическим синдромом и частыми осложнениями [28, 29].

При диагностике эрозивно-язвенного дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в первую очередь должны исключаться ЯБ, ассоциированная с *H. pylori*, и НПВП-гастропатия. При постановке диагноза идиопатической ЯБ кроме наличия *H. pylori*-инфекции, приема НПВП следует исключить болезнь Крона, системный васкулит, синдром Золлингера–Эллисона, инфекционные факторы, способные вызывать ulcerogenez в гастродуоденальной зоне [30, 31].

Для лечения *H. pylori*-ассоциированной ЯБ применяют эрадикационную терапию. Отечественные клинические рекомендации свидетельствуют о том, что ребамипид оказывает значимый эффект на заживление язв желудка (грация рекомендаций В [32]). Кроме того, ребамипид рекомендуется включать в схемы эрадикации (грация рекомендаций А [32]). В клинических рекомендациях ребамипид, наряду с ИПП, предложен для профилактики и лечения НПВП-гастропатии (грация рекомендаций В [33]). Использование ребамипида в профилактике развития ЯБ, связанной с применением НПВП, более предпочтительно, чем применение мизопростол. Это связано с тем, что ребамипид не уступает по эффективности мизопростолу в плане профилактики развития язв, значительно превосходит его в плане безопасности и купировании диспепсического синдрома [34].

В настоящее время опубликованы немногочисленные данные по использованию ребамипида при лечении идиопатических язв и язв, связанных с редкими причинами,

которые демонстрируют эффективность ребамипида в терапии подобных язв. В частности, терапия ребамипидом диссекционных язв желудка была столь же эффективна, что и терапия ИПП. При этом лечение препаратом Ребамипид-СЗ является более экономически выгодным, чем терапия ИПП, и предотвращает избыточное формирование рубцовой ткани, обеспечивая более высокое качество заживления язв [35]. В небольшом сравнительном исследовании получены данные, что монотерапия ребамипидом различных язвенных поражений желудка была эффективна в отношении уменьшения диспепсических симптомов у таких больных. Наилучшие результаты достигнуты в группе пациентов с язвенными поражениями, связанными с приемом НПВП [36]. Приводятся данные, что применение ребамипида позволяет достичь хороших результатов лечения воспалительного процесса и эрозий желудка как при остром, так и хроническом гастрите, купировании симптомов диспепсии у пациентов с различными заболеваниями желудка независимо от наличия *H. pylori*. Его применение особенно важно при рефрактерности к ИПП [37].

Эрозивно-язвенные поражения тонкой и толстой кишки. Оптимизация диагностики и лечения. Причинами формирования эрозивно-язвенного процесса в кишечнике являются прием НПВП, воспалительные заболевания кишечника, инфекции, энтеро- и колопатии, связанные с противоопухолевым лечением, системные васкулиты, ишемическая болезнь органов пищеварения, эозинофильный энтероколит. Однако наиболее частыми причинами эрозивно-язвенного процесса служат язвенный колит (ЯК), болезнь Крона и поражения, ассоциированные с приемом НПВП [38]. В связи с увеличением использования гастропротекторов, ИПП, а также снижением распространенности *H. pylori* частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ снижается, а из нижних отделов – увеличивается. Так, у 44–70% пациентов, принимающих НПВП, развиваются те или иные поражения тонкой кишки [39, 40]. Приводятся данные, что НПВП-энтеропатия может встречаться у 95,5% пациентов, получающих низкие дозы АСК. При этом эрозии регистрируются у 63,6% лиц, а язвы кишечника – у 45,5% пациентов [41]. Следует подчеркнуть, что на фоне регулярного приема НПВП риск колопатии превышает 14%, а при НПВП-гастропатии риск возникновения НПВП-колопатии составляет 28,6% [42].

В настоящее время не существует эффективной и безопасной стратегии, которая могла бы полностью предотвратить повреждение нижних отделов ЖКТ, связанное с приемом НПВП. Рандомизированные клинические исследования с участием здоровых субъектов подтвердили, что ребамипид может уменьшать повреждение тонкого кишечника, вызванное НПВП [43]. Так, прием ребамипида позволяет предупредить развитие язв и эрозий тонкого кишечника, связанных с приемом НПВП и высоких доз АСК [44]. В частности, ребамипид показал положительный эффект против повреждения тонкой кишки [отношение шансов (ОШ) 2,70 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,02–7,16; $p=0,045$] по сравнению с группой плацебо. Средняя частота нежелательных явлений составила около 36,1% (0–70,0%), но серьезных событий не зарегистрировано. Таким образом, ребамипид эффективен и безопасен для защиты от вызванных приемом НПВП поражений нижних отделов ЖКТ [43]. Отечественные рекомендации также предусматривают назначение ребамипида для профилактики развития НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии (грация рекомендаций В [45]). Заслуживают внимания исследования, свидетельствующие о том, что клизмы с ребамипидом способствуют заживлению язв толстой киш-

ки, возникших на фоне острого экспериментального колита [46, 47]. Отмечены положительный эффект ребамипида при терапии язв слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ишемическим колитом, а также значительное сокращение сроков госпитализации [48]. Проведены исследования, подтверждающие эффективность использования ребамипида в лечении ЯК. Так, применение клизм с ребамипидом позволяет достичь улучшения более чем у 90% пациентов с ЯК и более чем у 45% добиться достижения клиническо-эндоскопической ремиссии [49]. Особенно перспективным представляется использование ребамипида при стероидрезистентных и стероидозависимых формах ЯК, при которых у 80% больных удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии заболевания [50, 51]. Получены положительные результаты использования ребамипида при лечении болезни Крона и в профилактике ее рецидива [52]. Продемонстрирован терапевтический эффект ребамипида в плане оптимизации состава кишечной микрофлоры кишки, что может использоваться для лечения различных заболеваний кишечника, в том числе энтеро- и колопатий, связанных с применением противоопухолевой химиотерапии, псевдомембранозного колита, дивертикулитов и других патологических процессов в кишечнике [53, 54]. Предполагается, что такой эффект ребамипида обусловлен усилением экспрессии α -дефенцина в слизистой кишечника, являющегося антимикробным пептидом [55, 56].

Заключение

Желудочно-кишечные кровотечения представляют собой серьезную проблему. Приводятся данные, что частота острых кровотечений из ЖКТ составляет 150 на 100 тыс. населения, смертность от них – 5–10%. При этом кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 2–5 раз чаще встречаются, чем кровотечения из нижних отделов [57]. В настоящее время отмечается относительный рост эрозивно-язвенных поражений, вызванных приемом различных препаратов, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом индекса коморбидности, снижением инфицированности *H. pylori*, высоким уровнем потребления антацидов, препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты. Отмечается увеличение числа идиопатических язв желудка. В настоящее время особую актуальность приобретает формирование эрозивно-язвенного процесса в слизистых оболочках ЖКТ под воздействием COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания. Все это заставляет ис-

кать оптимальные пути своевременной диагностики, профилактики и лечения различных болезней и состояний, сопровождающихся эрозивно-язвенным процессом в ЖКТ, с риском развития кровотечений и перфораций. В настоящее время препаратом, обладающим универсальным цитопротективным эффектом в отношении всех отделов ЖКТ, является ребамипид. Назначение препарата Ребамипид-СЗ (НПО «Северная звезда») в составе комплексной терапии и изолированно позволяет эффективно лечить и осуществлять профилактику возникновения эрозивно-язвенных процессов различной этиологии, включая идиопатические. Он относится к препаратам с хорошим профилем безопасности, способным устранять повышенную проницаемость слизистых оболочек на всем протяжении ЖКТ. Получение положительных результатов эффективности ребамипида при эрозивно-язвенных поражениях пищеварительного тракта позволит повысить качество жизни больных и уменьшить летальность от кровотечений и перфораций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they don't have interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов
ЯБ – язвенная болезнь
ЯК – язвенный колит
RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

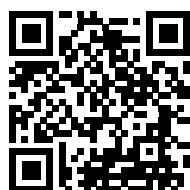
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2283-9. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5716
2. O'Reilly M, Mellotte G, Ryan B, O'Connor A. Gastrointestinal side effects of cancer treatments. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320970354. DOI:10.1177/2040622320970354
3. Wang D, Mann JR, DuBois RN. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2005;128(5):1445-61. DOI:10.1053/j.gastro.2004.09.080
4. De Petris G, Caldero SG, Chen L, et al. Histopathological changes in the gastrointestinal tract due to medications: an update for the surgical pathologist (part II of II). *Int J Surg Pathol.* 2014;22(3):202-11. DOI:10.1177/1066896913502230
5. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(4):439-47. DOI:10.3109/00365521.2012.763174

6. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013
7. Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020;(21):166-174 [Drozdov VN, Meshcheryakov YV, Serebrova SY, Shikh EV. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Medical Council*. 2020;12(21):166-74 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-21-166-174
8. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;2(4):e3. DOI:10.5037/jomr.2011.2403
9. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol*. 2006;4(2 Suppl 1):9-13.
10. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl. 6:vi78-84. DOI:10.1093/annonc/mdr391
11. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:16. DOI:10.1186/s40780-019-0146-2
12. Yokota T, Ogawa T, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):314. DOI:10.1186/s12885-017-3295-4
13. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;72:179-82. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.07.024
14. Kim SH, Jeong JB, Kim JW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994-9. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10994
15. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander M-A, et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):751-60. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02169.x
16. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):135-40 [Osadchuk AM, Davydkin IL, Gricenko TA, Osadchuk MA. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):135-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000228
17. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, et al. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):1870-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01320.x
18. Hasan MQ, Mondal NT, Perveen I, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of Medication Induced Esophageal Injury. *Faridpur Med Coll J*. 2020;14(1):2-7. DOI:10.3329/fmcj.v14i1.46157
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, Romyanceva DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189084-12
20. Hong SJ, Park S-H, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6. DOI:10.5009/gnl15537
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov 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
22. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl. 1:S3-11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
23. Sy ML, Prieto RJ, Pang A, et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut*. 2018;67(Suppl 2):A53-3. DOI:10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118
24. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. Geriatric Gastroenterology Study Group (Società Italiana Gerontologie Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs Aging*. 2003;20(9):701-10. DOI:10.2165/00002512-200320090-00006
25. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3. DOI:10.1186/s13017-019-0283-9
26. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):706-13. DOI:10.3748/wjg.v20.i3.706
27. Dore MP, Soro S, Niolu C, et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(11):1315-21. DOI:10.1080/00365521.2019.1679247
28. Rajabalinia H, Ghobakhlu M, Nikpour S, et al. Non-Helicobacter pylori, non-NSAIDs peptic ulcers: a descriptive study on patients referred to Taleghani hospital with upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(4):190-6.
29. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. Н. pylori-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(1):4-9 [Osadchuk MA, Osadchuk AM, Sibryaev AA. H. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):4-9 (in Russian)].
30. Wong GL-H, Wong VW-S, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2009;137(2):525-31. DOI:10.1053/j.gastro.2009.05.006
31. Chung C-S, Chiang T-H, Lee Y-C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med*. 2015;30(5):559-70. DOI:10.3904/kjim.2015.30.5.559
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
33. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
34. Kim JH, Park S-H, Cho C-S, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371-9. DOI:10.5009/gnl.2014.8.4.371
35. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5706-12. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5706
36. Thong-Ngam D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, et al. Effect of rebamipide on gastric ulcer healing caused by Helicobacter pylori and/or NSAIDs or non NSAIDs-non H. pylori. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(9):1207-12.

37. Kim GH, Lee HL, Joo MK, et al. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study. *Gut Liver*. 2021;15(6):841-50. DOI:10.5009/gnl20338
38. Baltes P, Steinbrück I, Brandt L, et al. Inflammatory Lesions in the Small Bowel. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(1):241-3. DOI:10.1016/S2212-0971(13)70103-1
39. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):133-9 [Drapkina OM, Korneeva ON. Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy: Approaches to prevention and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(12):133-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20168812133-139
40. Watari I, Oka S, Tanaka S, et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion*. 2014;89(3):225-31. DOI:10.1159/000358287
41. Kessler WF, Shires GT, Fahey TJ. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg*. 1997;185(3):250-4. DOI:10.1016/S1072-7515(97)00067-7
42. Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. Частота и клинко-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. *Современная ревматология*. 2018;12(4):95-100 [Balabantseva AP, Karateev AE. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Mod Rheumatol J*. 2018;12(4):95-100 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
43. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991-2000. DOI:10.1007/s10620-013-2606-0
44. Guo C-G, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. *Gut Liver*. 2020;14(2):179-89. DOI:10.5009/gnl19201
45. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):177-94. DOI:10.1007/s00535-016-1166-4
46. Okayama M, Tsubouchi R, Nishio H, et al. Protective effect of intra-rectal administration of rebamipide on dextran sulfate sodium-induced rat colitis. *Digestion*. 2004;70(4):240-9. DOI:10.1159/000083716
47. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol*. 2011;17(33):3802-9. DOI:10.3748/wjg.v17.i33.3802
48. Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: open label study. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):4059-64. DOI:10.3748/wjg.14.4059
49. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2323-2329. DOI:10.1007/s10620-005-3055-1
50. Miyata M, Kasugai K, Ishikawa T, et al. Rebamipide enemas-new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50 (Suppl. 1):S119-23. DOI:10.1007/s10620-005-2816-1
51. Furuta R, Ando T, Watanabe O, et al. Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(2):261-7. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04399.x
52. Rebamipide for use in prevention and treatment of crohn's disease. European patent application. Application number: 19020504.7. Bulletin 2021/13. Date of publication: 31.03.2021. Available at: <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document/EP19020504NWA1.pdf?PN=EP3797772%20EP%203797772&iDocId=6500513&iepoch=>. pdf. Accessed: 18.09. 2021.
53. Kurata S, Nakashima T, Osaki T, et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(1):20-7. DOI:10.3164/jcbs.14-67
54. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLOS ONE*. 2021;16(1):e0245995. DOI:10.1371/journal.pone.0245995
55. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):64-9. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.02.010
56. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide up-regulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Molecular Medicine Reports*. 2017;16(6):8216-22. DOI:10.3892/mmr.2017.7647
57. Kim BSM, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467-78. DOI:10.4291/wjgp.v5.i4.467

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19

В.А. Ахмедов✉

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

Аннотация

В статье отражены потенциальные возможности коррекции нарушений микробиоты кишечника в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Отмечено, что включение в рацион питания пищевых волокон способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток. Отражена возможность применения псилиума (Мукофальк), действие которого реализуется как через его сорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства при вирусном поражении желудочно-кишечного тракта, так и через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника. Представлены исследования перспектив применения пробиотиков, синбиотиков в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Приведены подробные данные о механизмах положительного влияния препаратов короткоцепочечных жирных кислот на снижение тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. Отмечено, что прием препарата Закофальк® приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью. Приведены результаты недавнего исследования, показавшие, что у пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и кишечных симптомов назначение Закофалька в течение 30 дней (3 таблетки в день) приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула к 21-му дню и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе, а также снижению риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: COVID-19, кишечная микробиота, пробиотики, бутират, пищевые волокна, псилиум

Для цитирования: Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(2):277–282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388

REVIEW

Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19

Vadim A. Akhmedov✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

The article reflects the potential for correcting intestinal microbiota disorders in the complex therapy of patients with COVID-19. It has been noted that the inclusion of dietary fiber in the diet contributes to protection against disruption of the integrity of the intestinal barrier and may limit bacterial translocation into the systemic circulation. The possibility of using psyllium (Mucofalk) is reflected, the action of which is realized both through its sorption, cytoprotective and anti-inflammatory properties in viral lesions of the gastrointestinal tract, and through stimulation of the own beneficial intestinal microbiota. The paper presents studies of the prospects for the use of probiotics, synbiotics in the complex therapy of patients with COVID-19. Detailed data are provided on the mechanisms of the positive effect of short-chain fatty acid preparations on reducing the severity of the disease in patients with COVID-19. It was noted that taking the drug Zcofalk® leads to a significant increase in its own butyrate-producing microbiota (*Faecalibacterium prausnitzii*) and suppression of the growth of opportunistic flora with pro-inflammatory activity. The results of a recent study are presented showing that in patients with a mild course of COVID infection with respiratory and intestinal symptoms, the administration of Zcofalk for 30 days (3 tablets per day) led to significantly faster stool normalization (by day 7), persistent normalization of the frequency and consistency of stools by the 21st day and a significantly more pronounced regression of bloating and abdominal pain, as well as a decrease in the risk of developing post-infectious irritable bowel syndrome.

Keywords: COVID-19, gut microbiota, probiotics, butyrate, dietary fiber, psyllium

For citation: Akhmedov VA. Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):277–282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388

С конца 2019 г. в мире появился новый коронавирус (коронавирус 2, связанный с формированием тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2), и отмечено, что заболеваемость вирусом COVID-19 способствует формированию клинических симптомов, варьирующих от легких респираторных симптомов до тяжелого повреждения легких, полиорганной недостаточности и смерти [1]. SARS-CoV-2 впервые обнаружен и зарегистрирован в Ухане, Китай, и вскоре распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию. У пациентов с COVID-19 отмечают-

ся избыточная продукция провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм, который патогенетически связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, интенсивных повреждений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, смертью [2].

Коррекция пищевого рациона и состояния кишечной микробиоты является перспективным и безопасным способом уменьшить риск заболеваемости SARS-CoV-2, а в случае возникновения заболевания – снизить степень тяжести его течения. Включение в рацион питания пищевых волокон

Информация об авторе / Information about the author

✉ Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ. Тел.: +7(913)662-41-61; e-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

✉ Vadim A. Akhmedov. E-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

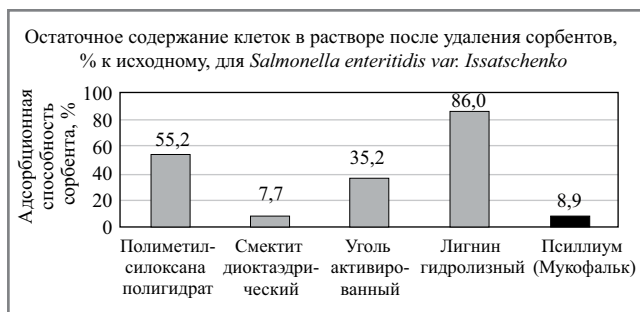


Рис. 1. Адсорбционная способность различных энтеросорбентов [6].

Fig. 1. Adsorption capacity of various enterosorbents [6].

способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток, в то время как рацион питания с высоким содержанием жиров и белков коррелирует с нарушением функции слизистого барьера [3]. Потребление пищевых волокон сопровождается изменением состава микрофлоры кишечника и увеличивает относительную долю короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые проявляют противовоспалительные свойства через рецепторы жирных кислот, такие как рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 [4].

Оптимальным пищевым волокном, обладающим комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм, является псиллиум (Мукофальк). Мукофальк – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овалный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза КЦЖК, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие. Гель-формирующая фракция В (55%) – высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксиланом, с арабинозо- и ксиланосодержащими боковыми цепями, представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня холестерина), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов. Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция – обеспечивает пребиотическое действие (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается на КЦЖК). Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня pH 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 1) [5].

Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов [7]. Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться через:

- 1) противоионное действие – энтеросорбция вирусных частиц, уменьшение вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейное действие – купирование секреторной диареи на уровне тонкой кишки;
- 3) противовоспалительное действие за счет цитопротективного и обволакивающего действия на слизистую тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.

Мукофальк при диарее применяется в дозе 1–3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика.

Пребиотики

Пребиотики представляют собой диетические компоненты, содержащие пищевые волокна, включая фруктаны и галактаны, которые могут перевариваться только кишечными микроорганизмами, для последующей стимуляции накопления пробиотиков. В частности, клетчатка на растительной основе может способствовать росту пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и уменьшению размножения условно-патогенных бактерий (например, *Clostridium*) [8]. Эти пребиотические волокна разлагаются кишечными микробами с образованием КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират) в качестве конечных продуктов. КЦЖК представляют собой иммуномодулирующие метаболиты, которые способны усиливать эффекторную активность В-клеток и CD8+ Т-клеток [9], продуцирующие противовоспалительные цитокины [10]. Диетические пребиотики служат эффективным средством для стимуляции синтеза КЦЖК посредством активации роста бактерий, продуцирующих жирные кислоты.

Faecalibacterium prausnitzii является основным продуцентом КЦЖК, однако у пациентов с COVID-19 их количество постоянно истощается [11]. Для того чтобы добиться восстановления синтеза *F. prausnitzii*, необходимо увеличить содержание в рационе различных питательных веществ, полученных из растительной клетчатки, которые могут стимулировать рост *F. prausnitzii* [12], тем самым восстанавливая баланс кишечной микробиоты и уменьшая нарушения регуляции синтеза метаболитов в кишечнике.

Пребиотики

В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий борьбы с COVID-19 путем регулирования микробиоты кишечника. В частности, давно известно, что прием пробиотиков *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* ассоциируется с такими преимуществами для здоровья, как повышение иммунитета и восстановление микробного баланса. В экспериментальном исследовании показано, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* усиливало опосредованный Т-клетками иммунный ответ у мышей, инфицированных пневмококком [13]. В клиническом исследовании отмечено, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* сопровождалось облегчением симптомов острой респираторной инфекции у детей [14]. Аналогичные результаты получены и относительно вируса гриппа, назначение на фоне которого *Lactococcus lactis* JCM 5805

продemonстрировало активацию противовирусного иммунитета против вируса гриппа [15]. Пероральный прием *Bacteroides breve* YIT4064 сопровождается усилением антиген-специфического иммуноглобулина G против вируса гриппа [16]. Более того, данные метаанализа показали, что прием пробиотиков значительно снижает частоту респираторноассоциированной пневмонии, возможно, за счет уменьшения чрезмерного роста потенциально оппортунистических патогенов и стимуляции иммунных ответов в организме [17].

Результаты открытого пилотного исследования (NCT04950803) показали, что четырехнедельный пероральный прием пробиотической формулы (S1M01), предназначенной для пополнения запасов бактерий, ускорило выздоровление, повысило иммунитет и способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке у госпитализированных пациентов с COVID-19. Обогащение фекалий пациентов полезными бактериями из данной пробиотической смеси наблюдалось через 5 нед после лечения по сравнению с лицами из группы контроля, не получавшими пробиотики [18]. В экспериментальном исследовании показано, что один из коммерческих пробиотиков, *L. rhamnosus* HDB1258, может быть также эффективным при лечении COVID-19 за счет повышения опосредованного микробиотой кишечного иммунитета и снижения процессов системного воспаления, индуцируемого липополисахаридом [19]. В научной литературе описаны многочисленные эффекты пробиотиков и продуктов их метаболизма, которые могут оказывать как прямое, так и косвенное противовирусное действие. Бактерии, продуцирующие молочную кислоту, такие как лактобациллы, могут проявлять свою противовирусную активность путем прямого взаимодействия пробиотика с вирусом, увеличения синтеза метаболитов – противовирусных ингибиторов, предотвращающих вторичную инфекцию, и усиления противовирусного иммунитета [20]. Так, низин, один из хорошо известных бактерицидов из пробиотиков, способствует противовирусному действию пробиотиков в отношении вируса гриппа типа A и других респираторных вирусов [21]. Пептид P18, продуцируемый пробиотическим штаммом *Bacillus subtilis*, обладает противовирусным действием против вируса гриппа [22]. Капсулы с пробиотиками, содержащими живые *B. subtilis* и *E. faecalis* (Medilac-S), способствуют снижению колонизации кишечника потенциально патогенными микроорганизмами [23]. *L. rhamnosus* GG способствует предотвращению развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [24]. Инактивированный с помощью нагревания штамм *L. casei* DK128 показал активность в отношении различных подтипов вирусов гриппа за счет увеличения доли альвеолярных макрофагов в легких и дыхательных путях, ранней индукции вирус-специфичных антител и снижения концентрации уровня провоспалительных цитокинов [25].

S. salivarius 24SMB и *S. oralis* 89a оказались способны подавлять образование биопленок бактериальных патогенов дыхательных путей [26]. Штамм *S. salivarius* K12 способствует стимуляции высвобождения интерферона (ИФН)- γ и подавлению воспаления в бронхах, а его колонизация в полости рта и верхних дыхательных путях активно препятствует росту патогенных микробов [27]. Предложено множество пробиотиков для лечения коронавирусных инфекций, но доказательства, подробно описывающие их эффективность в лечении инфекции COVID-19, ограничены [28]. *L. plantarum* Probio-38 и *L. salivarius* Probio-37 оказались способны подавлять трансмиссивный гастроэнтерит,

вызванный коронавирусом [29]. Пробиотик *E. faecium* NCIMB 10415 одобрен в качестве кормовой добавки для молодых поросят в Европейском союзе для лечения трансмиссивного коронавирусного гастроэнтерита [30]. Рекомбинантный ИФН- λ 3 *L. plantarum* оказался способен *in vitro* ингибировать гастроэнтерит, вызванный коронавирусом, у свиней [31]. Однако клиническая эффективность пробиотиков у человека при инфицировании SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований [32].

Еще одна важная проблема, связанная с пробиотиками в случаях инфицирования COVID-19, – это безопасность пациентов. Имеются данные о развитии бактериемии у недоношенных новорожденных, получавших пробиотик *B. Longum* [33]. Поскольку сообщалось о поражении желудочно-кишечного тракта на фоне SARS-CoV-2, следует ожидать возможности повышения кишечной проницаемости и значительного риска вторичных бактериальных инфекций, если пациенты будут получать высокие дозы стероидов для лечения цитокинового шторма, связанного с COVID-19 [34]. На сегодняшний день имеются сведения о том, что прием пероральной смеси Sivomixx[®], представлявшей собой смесь пробиотиков, независимо ассоциировался со снижением риска смерти в ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, в котором участвовали 200 взрослых пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией [35]. В другом исследовании почти у всех пациентов с COVID-19, получавших Sivomixx[®], наблюдалось прекращение диареи и других симптомов в течение 72 ч, в отличие от менее чем 1/2 пациентов из группы контроля [36]. Однако клиническое применение пробиотиков у пациентов с COVID-19 требует больше доказательств. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы и осуществляются 22 клинических исследования применения пробиотиков для профилактики или адывантной терапии COVID-19.

Синбиотики

Синбиотики обладают большими преимуществами в регуляции микробиоты кишечника, чем пробиотики и пребиотики. Для процесса кишечной ферментации бактериями требуются как присутствие самих бактерий, так и субстраты для ферментации. Синбиотики обеспечивают оба этих компонента для активной стимуляции производства продуктов бактериальных метаболитов. В экспериментальном исследовании на мышах показано, что синбиотик, состоящий из *L. GG* и тагатозы, превосходил изолированные эффекты *L. GG* и тагатозы в отношении подавления воспалительного процесса [37]. В другом исследовании по оценке эффективности симбиотика, содержащего инулин + *L. plantarum* Lp900, показано, что инулин увеличивает кишечную приживаемость в кишечнике бактерии *L. plantarum* Lp900, которая активно потребляет инулин [38]. Результаты другого исследования также показали, что синбиотик *B. coagulans* MTCC5856 + волокно сахарного тростника обладает более выраженными эффектами, чем изолированные *B. coagulans* и волокно сахарного тростника, в отношении подавления воспаления и продукции КЦЖК на экспериментальной модели колита [39].

В клинических исследованиях синбиотик под названием Omni-Biotic[®] 10 AAD используется для лечения COVID-19. Он содержит 2 штамма бифидобактерий, 1 штамм энтерококков и 7 штаммов лактобактерий (NCT04420676). В качестве пребиотиков в данном синбиотике используются кукурузный крахмал, инулин и фосфорорганические соединения. Синбиотик также содержит микроэлементы

сульфат магния, сульфат марганца и калий хлористый. Эффективность Omni-Biotic® 10 AAD ранее продемонстрирована в комплексном лечении сепсиса [40]. Применение данного симбиотика сопровождалось улучшением разнообразия кишечной микробиоты, укреплением кишечного барьера и уменьшением воспаления. Аналогичный синбиотик (Omni-Biotic® для снятия стресса) показал хороший противовоспалительный эффект при воспалительном заболевании кишечника [41] с увеличением выработки бутирата, снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов и повышением прочности кишечного барьера. Противовоспалительный эффект синбиотика может быть опосредован регуляторными Т-клетками, которые активируются бутиратом, что открывает его перспективы в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [42].

Бактериальные метаболиты

Кишечные бактерии могут продуцировать различные метаболиты, влияющие на здоровье хозяина. Метаболиты включают в себя КЦЖК, производные желчных кислот и аминокислоты [42]. КЦЖК, особенно бутират, широко изучены. При COVID-19 может наблюдаться дефицит этих полезных метаболитов из-за дисбактериоза. В нескольких исследованиях предлагалось использовать бутират для уменьшения тяжести течения COVID-19 [43]. Показано, что бутират можно активно назначать в случаях тяжелых кишечных проявлений SARS-CoV-2, а также при широком использовании антибиотиков или других терапевтических средств, влияющих на микробиоту кишечника, таких как ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты, слабительные и статины [44], когда прием пробиотиков не рационален. Бутират может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2. Бутират оказывает прямое противовирусное действие за счет повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефенсинов [45]. Результаты проведенного исследования показали, что введение КЦЖК экспериментальным животным может увеличивать экспрессию ИФН- γ и гранзима В в лимфоцитах посредством ингибирования гистондеацетилаз (HDAC) [46]. Все 3 КЦЖК обладают этим эффектом, однако бутират оказывает наиболее выраженный эффект, пропионат – менее выраженный, а ацетат – самый слабый. В другом исследовании показано, что ингибиторы гистондеацетилаз бутират и панобиностат могут подавлять экспрессию и активность рецепторов ACE2 [47]. В экспериментальной модели органоида кишечника обработка бутиратом снижала экспрессию как ACE2, так и генов Tmprrs2 [48].

Таким образом, применение препаратов, содержащих бутират, может способствовать снижению степени тяжести COVID-19. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам он уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции за счет укрепления кишечного барьера и тем самым – предотвращения транслокации эндотоксинов и бактерий в другие органы [45]. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм [45] (рис. 2).

Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективно заданной дозе. Такие лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и

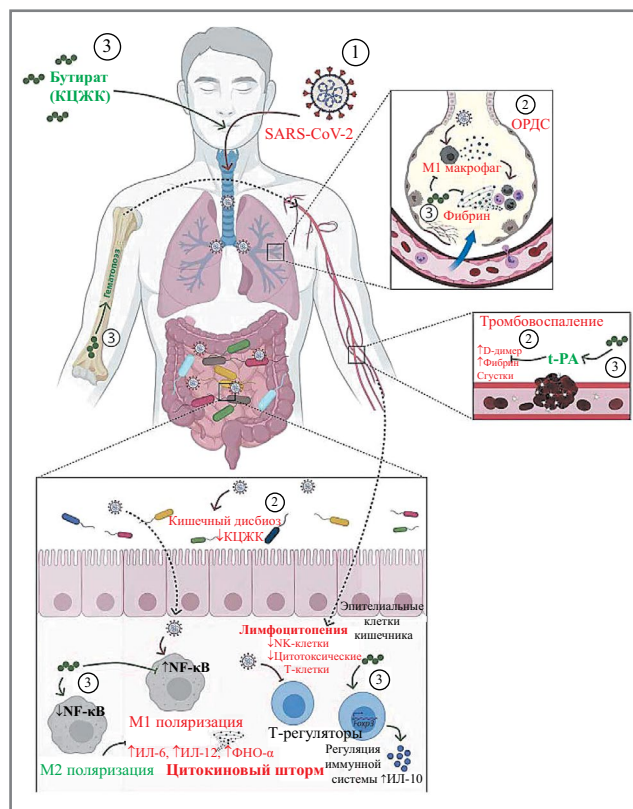


Рис. 2. Потенциальная роль бутирата при лечении COVID-19

Примечание. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, NF- κ B – транскрипционный фактор, ИЛ – интерлейкин, ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Fig. 2. Potential role of butyrate in the treatment of COVID-19

обеспечить высвобождение активного вещества в толстой кишке. Таким препаратом является Закофальк®, содержащий 250 мг готового бутирата, 250 мг пищевого волокна инулина, которые находятся в лекарственной форме с применением полимерной матричной системы высвобождения активных веществ в толстой кишке. В отличие от обычных пребиотиков и быстрорастворимых пищевых волокон, при расщеплении которых образуется бутират, доза которого не контролируется и зависит от вариации микрофлоры, Закофальк® имеет стандартизованную дозу бутирата и инулина, что обеспечивает предсказуемость эффекта. Прием Закофалька приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*F. prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей [49]. В недавно проведенном исследовании изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие, боль в животе) в сравнении с традиционными энтеросорбентами [6]. У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием

респираторных и кишечных симптомов назначение Закофалька 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе.

Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование СРК-подобного (СРК – синдром раздраженного кишечника) состояния в постковидный период, связанного, по-видимому, с высоким уровнем стресса, повреждающим действием вируса на слизистую оболочку тонкой кишки благодаря наличию там рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 энтероцитов [50] и длительно сохраняющимся (не менее 6 мес) метаболическим дисбиозом, в первую очередь с дефицитом бутирата. Показано, что Закофальк® в 2,6 раза снижает частоту формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от COVID-инфекции [6].

Таким образом, данные современной литературы указывают, что коррекция кишечного дисбиоза может явиться перспективным направлением в лечении пациентов с COVID-19, способствуя снижению степени тяжести забо-

левания и количества тяжелых осложнений в постковидном периоде.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Dr. Falk Pharma GmbH company. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Список сокращений

ИФН – интерферон

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baig AM. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:2416-21. DOI:10.1021/acscchemneuro.0c00349
- Ragab D, Salah Eldin H, Taimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. DOI:10.3389/fimmu.2020.01446
- Camilleri M, Lyle BJ, Madsen KL, et al. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G17-39. DOI:10.1152/ajpgi.00063.2019
- Conte L, Toraldo DM. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937170. DOI:10.1177/1753466620937170
- Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псилиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;2:35-9 [Polevaya YeV, Vakhitov TYa, Sitkin SI. Enterosorption properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;2:35-9 (in Russian)].
- Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):923-31 [Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy. *Tерапевтический архив (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):923-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020
- Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;4:36-9 [Tikhonova YeP, Kuzmina TYu, Minoranskaya YeI, Minoranskaya NS. The practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;4:36-9 (in Russian)].
- Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562. DOI:10.3390/nu12061562
- Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, et al. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c(-) Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8(+) T Cell Metabolism. *Immunity*. 2018;48:992-1005. DOI:10.1016/j.immuni.2018.04.022
- Alameddine J, Godefroy E, Papargyris L, et al. Faecalibacterium prausnitzii Skews Human DC to Prime IL10-Producing T Cells Through TLR2/6/JNK Signaling and IL-10, IL-27, CD39, and IDO-1 Induction. *Front Immunol*. 2019;10:143. DOI:10.3389/fimmu.2019.00143
- Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*. 2021;9(1):91. DOI:10.1186/s40168-021-01008-x
- Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, et al. Association between Faecalibacterium prausnitzii and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104:693-700. DOI:10.1017/S0007114510001030
- Barbieri N, Herrera M, Salva S, et al. Lactobacillus rhamnosus CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Benef Microbes*. 2017;8:393-405. DOI:10.3920/BM2016.0152
- Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2018;177:979-94. DOI:10.1007/s00431-018-3167-1
- Xia Y, Cao J, Wang M, et al. Effects of Lactococcus lactis subsp. lactis JCM5805 on colonization dynamics of gut microbiota and regulation of immunity in early ontogenetic stages of tilapia. *Fish Shellfish Immunol*. 2019;86:53-63. DOI:10.1016/j.fsi.2018.11.022
- Yasui H, Kiyoshima J, Hori T, et al. Protection against influenza virus infection of mice fed Bifidobacterium breve YIT4064. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6:186-92. DOI:10.1128/CDLI.6.2.186-192.1999
- Su M, Jia Y, Li Y, et al. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care*. 2020;65:673-85. DOI:10.4187/respcare.07097
- Zhang Q, Yue S, Wang W, et al. Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19. *Am J Chin Med*. 2021;49(4):785-803. DOI:10.1142/S0192415X21500373

19. Han SK, Shin YJ, Lee DY, et al. Lactobacillus rhamnosus HDB1258 modulates gut microbiota-mediated immune response in mice with or without lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *BMC Microbiol.* 2021;21:146. DOI:10.1186/s12866-021-02192-4
20. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, et al. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014;6:177-85. DOI:10.1007/s12602-014-9162-6
21. Baidara P, Chakraborty R, Holliday ZM, et al. Oral probiotics in coronavirus disease 2019: Connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection and clinical trials. *New Microbes New Infect.* 2021;40:100837.
22. Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, et al. Anti-influenza activity of a *Bacillus subtilis* probiotic strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00539-17. DOI:10.1128/AAC.00539-17
23. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: A randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1018-28. DOI:10.1007/s00134-016-4303-x
24. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1058-64. DOI:10.1164/rccm.200912-1853OC
25. Jung YJ, Lee YT, Ngo VL, et al. Heat-killed *Lactobacillus casei* confers broad protection against influenza A virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection. *Sci Rep.* 2017;7:17360. DOI:10.1038/s41598-017-17487-8
26. Bidossi A, De Grandi R, Toscano M, et al. Probiotics *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a interfere with biofilm formation of pathogens of the upper respiratory tract. *BMC Infect Dis.* 2018;18:653. DOI:10.1186/s12879-018-3576-9
27. Di Piero F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 2020;111:281-3. DOI:10.23736/S0026-4806.20.06570-2
28. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and COVID-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72:293-9. DOI:10.1080/09637486.2020.1807475
29. Kumar R, Seo BJ, Mun MR, et al. Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop Anim Health Prod.* 2010;42:1855-60. DOI:10.1007/s11250-010-9648-5
30. Chai W, Burwinkel M, Wang Z, et al. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch Virol.* 2013;158:799-807. DOI:10.1007/s00705-012-1543-0
31. Liu YS, Liu Q, Jiang YL, et al. Surface-displayed porcine IFN-lambda3 in *Lactobacillus plantarum* inhibits porcine enteric coronavirus infection of porcine intestinal epithelial cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30:515-25. DOI:10.4014/jmb.1909.09041
32. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):644-5. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30122-9
33. Esaïassen E, Cavanagh P, Hjerde E, et al. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1664-6. DOI:10.3201/eid2209.160033
34. Alataby H, Atemnkeng F, Bains SS, et al. A COVID-19 case complicated by *Candida dubliniensis* and *Klebsiella pneumoniae*-carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Cases.* 2020;1:403-6. DOI:10.14740/jmc3588
35. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2020;7:613928. DOI:10.3389/fnut.2020.613928
36. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med.* 2020;7:389. DOI:10.3389/fmed.2020.00389
37. Son SJ, Koh JH, Park MR, et al. Effect of the *Lactobacillus rhamnosus* strain GG and tagatose as a synbiotic combination in a dextran sulfate sodium-induced colitis murine model. *J Dairy Sci.* 2019;102:2844-53. DOI:10.3168/jds.2018-15013
38. Führen J, Schwalbe M, Rösch C, et al. Dietary inulin increases *Lactiplantibacillus plantarum* strain Lp900 persistence in rats depending on the dietary-calcium level. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87:e00122-21. DOI:10.1128/AEM.00122-21
39. Shinde T, Vemuri R, Shastri S, et al. Modulating the Microbiome and Immune Responses Using Whole Plant Fibre in Synbiotic Combination with Fibre-Digesting Probiotic Attenuates Chronic Colonic Inflammation in Spontaneous Colitic Mice Model of IBD. *Nutrients.* 2020;12:2380. DOI:10.3390/nu12082380
40. Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: A randomised controlled pilot trial. *Benef Microbes.* 2019;10:265-78. DOI:10.3920/BM2018.0067
41. Moser AM, Spindelboeck W, Halwachs B, et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr.* 2019;58:2767-78. DOI:10.1007/s00394-018-1826-7
42. Chen J, Vitetta LJ. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *Clin Med.* 2021;10(13):2903. DOI:10.3390/jcm10132903
43. Archer DL, Kramer DC. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Front Med.* 2020;7:292. DOI:10.3389/fmed.2020.00292
44. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8:351-8. DOI:10.1080/19490976.2017.1284732
45. Chen J, Hall S, Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1-13. DOI:10.1002/rmv.2211
46. Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of CD8(+) T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep.* 2018;8:14430. DOI:10.1002/rmv.2211
47. Takahashi Y, Hayakawa A, Sano R, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress ACE2 and ABO simultaneously, suggesting a preventive potential against COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11:3379. DOI:10.1038/s41598-021-82970-2
48. Chemudupati M, Kenney AD, Smith AC, et al. Butyrate Reprograms Expression of Specific Interferon-Stimulated Genes. *J Virol.* 2020;94(16):e00326-20. DOI:10.1128/JVI.00326-20
49. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;179(7):4-51 [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;179(7):4-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
50. 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:10.26442/00403660.2021.03.20066

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

История открытия бактерии *Helicobacter pylori*

Д.С. Бордин^{✉1-3}, М.И. Шенгелия¹, В.А. Иванова¹, И.Н. Войнован¹

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

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

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

Аннотация

Helicobacter pylori – спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая колонизирует слизистую оболочку желудка. Присутствие микроорганизма у человека было описано более века назад, но от момента обнаружения до признания ее роли в этиологии и патогенезе заболеваний желудка исследователям пришлось преодолеть долгий путь критики и недоверия. Спиралевидные бактерии неоднократно упоминались в медицинской литературе, однако считалось, что они являлись контаминантами, и любые свидетельства наличия бактерии в желудке игнорировались медицинским сообществом. Открытие *H. pylori* привело к революционному переосмыслению механизмов развития ряда заболеваний: была доказана роль бактерии в развитии хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка и MALT-лимфомы. Изменились принципы их профилактики и лечения. За это открытие Барри Маршалл и Робин Уоррен были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 2005 г.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, открытие, Р. Уоррен, Б. Маршалл, Нобелевская премия 2005 г., язвенная болезнь, гастрит

Для цитирования: Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2022;94(2):283–288. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201377

HISTORY OF MEDICINE

The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*

Dmitry S. Bordin^{✉1-3}, Mariam I. Shengelia¹, Valeriya A. Ivanova¹, Irina N. Voynovan¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Helicobacter pylori is a spiral-shaped gram-negative bacterium that colonizes the stomach lining. The presence of a microorganism in humans was described more than a century ago, but from detection to recognition of its role in the etiology and pathogenesis of diseases of the stomach, researchers had to overcome a long path of criticism and mistrust. Coiled bacteria have been mentioned several times in the medical literature, but these bacteria were thought to be contaminants, and any evidence of the bacteria in the stomach was ignored by the medical community. The discovery of *H. pylori* led to a revolutionary rethinking of the mechanisms of development of a number of diseases: the role of bacteria in the development of chronic gastritis, peptic ulcer disease, stomach cancer and MALT lymphoma was proved. The principles of their prevention and treatment have changed. For this discovery in 2005, Barry Marshall and Robin Warren were awarded the Nobel Prize in Medicine and Physiology.

Keywords: *Helicobacter pylori*, discovery, R. Warren, B. Marshall, Nobel 2005, gastric ulcer, gastritis

For citation: Bordin DS, Shengelia MI, Ivanova VA, Voynovan IN. The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):283–288. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201377

Открытие бактерии *Helicobacter pylori* стало революционным и привело к переосмыслению подходов к диагностике и лечению болезней желудка. Изучение микроорганизма началось более века назад, но лишь в конце XX в. была признана его роль в патофизиологии заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. *H. pylori* вызывает хронический гастрит у всех инфицированных, является одним

из основных этиологических факторов развития атрофического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка [2].

История изучения патологии желудка и двенадцатиперстной кишки насчитывает не одно столетие. К середине XIX в. уже были сформулированы основные положения

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, доц., зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»; проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ТГМУ. Тел.: +7(926)231-16-03; e-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

Шенгелия Мариам Ивановна – врач-гастроэнтеролог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1608-9604

Иванова Валерия Алексеевна – врач-ординатор-гастроэнтеролог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0426-7231

Войнован Ирина Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-5584-8514

✉ **Dmitry S. Bordin.** E-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

Mariam I. Shengelia. ORCID: 0000-0003-1608-9604

Valeriya A. Ivanova. ORCID: 0000-0003-0426-7231

Irina N. Voynovan. ORCID: 0000-0002-5584-8514

о происхождении этих заболеваний и подходах к их лечению, базирующиеся на теории о том, что главными этиологическими факторами служат стресс и неправильное питание [3]. Фактически спиралевидные бактерии, известные ныне как *H. pylori*, обнаруживали еще в самом начале развития микробиологии, но затем о них забыли, вероятно, из-за невозможности вырастить культуру. Позже они стали жертвой убеждения в том, что желудок является стерильным органом, поскольку никакие микроорганизмы не могут расти при таком низком pH, и потому многие наблюдатели думали, что обнаруживаемые ими бактерии просто перемещаются из полости рта и не относятся к микрофлоре желудка.

В 1852 г. Ф. Биддер и К. Шмидт из Тартуского университета (Эстония) в своей книге «Пищеварительные соки и обмен веществ» сообщили, что в желудке животных определяется активность фермента уреазы, способствующая расщеплению мочевины на аммиак и углекислый газ. При этом ранее уже было установлено, что такой активностью обладают только микробы и беспозвоночные животные [4]. В 1875 г. немецкие ученые Г. Ботхер и М. Лютюль впервые обнаружили спиралевидную бактерию в слизистой оболочке (СО) желудка собак, однако она не была способна к росту и размножению на известных к тому времени питательных средах, ввиду чего не была подвергнута дальнейшему изучению [5]. В 1886 г. В. Яворский, профессор медицины Ягеллонского университета в Кракове (Польша), исследуя смывы желудка человека, обнаружил бактерию характерной спиралеобразной формы, в дальнейшем названную *Vibrio rugula*. Он был первым, кто предположил возможную этиологическую роль данного микроорганизма в патогенезе развития болезней желудка. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка» и опубликована в 1899 г., однако не получила широкого распространения, поскольку была написана на польском языке [6].

В 1893 г. итальянский исследователь, известный анатом Д. Биццозеро в своих наблюдениях описал похожую «спирохету», колонизирующую СО желудка собак. В своих иллюстрациях он изобразил грамтрицательные организмы в париетальных клетках и железах СО желудка собак, идентифицированные как *H. canis*, *H. felis* и *H. heilmannii*. Работа Биццозеро расширена немецким исследователем Х. Саломоном, который смог размножить эти спиральные микроорганизмы в желудках мышей после кормления их измельченной СО кошек и собак и доказал, что бактерии могут передаваться кошками и собаками через мышей. Однако и эти исследования не воспринимались всерьез вплоть до конца 1970 г. [7].

Уже в 1906 г. В. Крейнитц описал выявленные ранее Яворским спиралевидные бактерии в СО желудка пациентов, болеющих раком желудка. Тогда бактерии называли спирохетами карциномы. Девять лет спустя аналогичные бактерии были обнаружены у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Приблизительно в это же время документально подтверждено наличие уреазной активности в желудке человека. Однако считалось, что она возникает непосредственно в клетках СО желудка и не связана с присутствием и жизнедеятельностью бактерий [7].

На протяжении XX в. анатомы и патологи стали время от времени замечать спиралевидные микроорганизмы в СО желудка человека, появлялось все больше публикаций об этой бактерии. В 1912 г. в Дании профессор Й. Фибигер индуцировал опухоль желудка у лабораторных крыс в результате скормления им тараканов, зараженных личинка-

ми *Spiroptera carcinoma*. За проведение этого эксперимента Й. Фибигер в 1926 г. получил Нобелевскую премию и считается основоположником экспериментальной онкологии [4].

В 1919 г. японские ученые К. Касаи и Р. Кобаяси в своих публикациях подробно описали спиралевидные бактерии в желудке млекопитающих. И хотя они не смогли культивировать эти организмы *in vitro*, у них получилось заразить бактериями мышей, кроликов и морских свинок, однако их исследования были неполными в связи с ограниченными диагностическими возможностями [6].

Д.С. Эдкинс, открывший в 1905 г. гастрин – гормон, регулирующий секрецию желудочного сока, после экспериментов на кошках в 1921 г. выдвинул теорию о связи развития ЯБ желудка с присутствием спиралевидного возбудителя, которого он назвал *Spirochete regaudi*.

В 1924 г. Д.М. Лак и Т.Н. Сэт заметили, что в желудке человека присутствует обильная уреазная активность, которая исчезала после лечения антибиотиками, но связь между этим ферментом и бактериями в желудке не была установлена.

В 1940 г. в США спиралевидные бактерии были обнаружены в СО желудка макака Денгесом и в резецированных образцах желудка Фридбергом и Бароном. Фридберг и Барон идентифицировали «спирохеты» примерно в 40% резецированных образцов СО желудка. Свои данные исследователи представили в 1940 г., чем вызвали бурную дискуссию, в которой некоторые члены аудитории, привыкшие лечить сифилис такими тяжелыми металлами, как ртуть, мышьяк и висмут, прокомментировали отдельные случаи полной ремиссии ЯБ как результат лечения спирохет сифилиса [7]. В начале 1950-х годов Палмер оспорил исследования Денгеса и Фридберга, не обнаружив свидетельств наличия спирохет более чем в 1000 биоптатах желудка, полученных путем аспирационной биопсии вслепую. Не вполне понятно, как возможно было получить такие данные и сделать подобный ошибочный вывод в то время, когда более 50% населения обязательно были инфицированы *H. pylori*. Можно только предположить, что исследователь не применял соответствующее окрашивание, позволяющее идентифицировать бактерию, либо искал что-то иное и не учитывал присутствие черных, окрашенных серебром, микроорганизмов [6].

В 1960-х годах С. Ито из Гарвардской медицинской школы (США) сделал подробное анатомическое описание внешнего вида СО желудка под электронным микроскопом. Фотографии и рисунки Ито, изображающие структуру париетальных клеток и секретирующих кислоту желез тела желудка, были впоследствии отображены во многих работах. Он также заметил «спираллы» в некоторых своих материалах. В 1967 г. С. Ито опубликовал фотографию париетальной клетки желудка, на которой была представлена *H. pylori* с несколькими жгутиками и типичной спиральной формой [8].

В 1975 г. Стер и Колин-Джонс обнаружили спиральные бактерии, тесно прикрепленные к поверхностным эпителиальным клеткам желудка. Ученые исследовали взаимосвязь между присутствием микроорганизма и степенью выраженности воспаления в процессе лечения язв карбеноксолоном. Ими установлено, что препарат способствует заживлению дефекта, но не оказывает серьезного влияния на воспалительный процесс, что подтверждалось результатами морфологического исследования. Ученые отметили, что многочисленные спиральные бактерии присутствовали в 80% исследуемых образцов язвы желудка. К сожалению, культивировать организм не представлялось возможным, однако они опубликовали фотографии гистологических препаратов СО желудка, в том числе и с *H. pylori* [9].

На территории СССР также постепенно развивалась теория о том, что определенную роль в развитии ЯБ желудка и хронического гастрита играет инфекционный компонент. С 1936 г. опубликовано несколько статей, описывающих успешное лечение ЯБ антибактериальными препаратами, что указывало на роль инфекции как этиологического фактора развития ЯБ желудка. В 1955 г. доктор Тарнопольская предложила использовать «пенициллиновую пробу» (200 000–300 000 ЕД бензилпеницилина натрия 2 или 3 раза в день путем инъекции в течение 7–10 дней) с целью проведения дифференциальной диагностики между ЯБ и раком желудка. По данным рентгенологического исследования инфильтрированный край вокруг язвы уменьшался или рассасывался после лечения пенициллином, тогда как инфильтрация на фоне рака желудка не менялась [10].

В 1958 г. доктор Гордон опубликовал данные об успешном лечении 100 пациентов с осложненной ЯБ желудка при помощи комбинации пеницилина и стрептомицина. Были достигнуты определенные успехи в лечении ЯБ с применением инъекций метронидазола. Однако научного обоснования положительного эффекта антибактериальной терапии в лечении ЯБ за этим не последовало [10].

В 1974 г. И.А. Морозов обнаружил *H. pylori* при электронно-микроскопическом исследовании срезов СО желудка пациентов после стволовой или выборочной проксимальной ваготомии, проведенной по поводу ЯБ для облегчения симптоматики. Кокки и вегетативные формы спирохет были обнаружены в антральном и фундальном отделах желудка, а также в слое секрета желудка и впадинах между эпителиальными клетками. Однако способ культивирования этих микроорганизмов до сих пор не был известен, а их обнаружение при световой микроскопии в обычных гистологических срезах при окрашивании гематоксилином-эозином без специальных окрасок маловероятно [10].

Таким образом, около 145 лет ученые идентифицировали спиралевидные бактерии в СО желудка животных и человека, связывали их присутствие в организме с развитием карциномы желудка, выдвигали инфекционную теорию развития гастрита и ЯБ, доказали возможность заражения этой бактерией, но все было безрезультатно: их данные не воспринимали всерьез. Исследователей поднимали на смех, ведь считалось, что в соляной кислоте желудка ни одна бактерия выжить не может, что желудок – стерильный орган. Основным препятствием для признания роли спиральных бактерий в патологии желудка человека была невозможность их культивировать.

До конца путь критики и недоверия прошли австралийские ученые, когда занялись изучением таинственного микроорганизма. Наблюдения Р. Уоррена и Б. Маршалла в период с 1979 по 1984 г. положили начало новой эры в изучении микробиологии желудка. В 1979 г. во время рутинного гистологического исследования Р. Уоррен обратил внимание на голубую линию на поверхности СО желудка пациента с активным хроническим гастритом. Проанализировав большой объем биопсийного материала, патоморфолог предположил, что развитие гастрита связано с некой бактерией, контактирующей с эпителием желудка. Два года Р. Уоррен терпеливо изучал эту бактерию, в то время как его коллеги скептически относились к исследованиям, отказывались от сотрудничества. И однажды молодой врач-стажер Б. Маршалл заинтересовался стремлением патолога связать гастрит с бактерией. Они начали совместный исследовательский путь по изучению способов культивирования данного микроорганизма [11].

Уорреном и Маршаллом были изучены данные 100 пациентов с целью культивирования бактерии и определения ее взаимосвязи с гастритом или другими заболеваниями желудка. Для анализа использовано 2 биоптата из антрального отдела желудка. Один из них применяли для культивирования с помощью методов, аналогичным тем, что используют для выращивания кампилобактеров, второй отправляли на гистологическое исследование с использованием гематоксилина и эозина и серебрения по Вартину–Старри. Образцы культивировали в микроаэробных условиях на подготовленной селективной среде. Спустя 48 ч материал исследовали, поскольку большинство кампилобактеров погибало при таких условиях, чашки без видимого роста утилизировали по правилам для стандартных образцов из желудочно-кишечного тракта или горла, так как считалось, что биопсийный материал теряет свою диагностическую ценность в связи с вероятностью разрастания комменсальной флоры [11].

Попытки вырастить бактерию были безуспешными вплоть до апреля 1982 г. Это событие произошло по случайной случайности, когда культуры были оставлены в инкубаторе в течение длинных пасхальных выходных, и на 5-й день после биопсии появились колонии бактерий. Впоследствии были выделены микроорганизмы еще у 11 пациентов.

Среди первых 100 пациентов, изученных Маршаллом и Уорреном, почти у всех диагностировали гастрит, и более 65% из них оказались инфицированы бактерией. Микроорганизм обнаружили у всех 13 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки и у 18 из 22 пациентов с язвой желудка. Данные о связи этих бактерий с патологией желудка были впервые представлены 22 октября 1982 г. и опубликованы в виде письма в 1983 г. Микроорганизм был назван *Campylobacter pyloridis*, поскольку являлся изогнутым граммотрицательным микроаэробом и напоминал другие кампилобактеры по морфологии и структуре ДНК [11].

К 1984-му году в своих исследованиях австралийские ученые показали, что инфекция вызывает воспаление СО желудка, особенно с инфильтрацией полиморфно-ядерными клетками. Уоррен и Маршалл опровергли догму, что факторы стресса и образ жизни являются основными причинами ЯБ, они доказали, что *H. pylori* вызывает более 90% язв двенадцатиперстной кишки и до 80% язв желудка.

Однако медицинское и научное сообщество вновь встретило выводы исследователей со скептицизмом и большим количеством критики, так как длительное время считалось, что никакой микроорганизм не способен выжить в кислой среде желудка. Потребовалось много времени, чтобы их открытие стало широкопризнанным. Им приходилось прилагать все больше усилий для получения экспериментальных и клинических доказательств.

Исследователи собирали все больше данных о связи бактерии с гастритом и ЯБ, пришли к выводу, что эти заболевания необходимо лечить антибактериальными препаратами. Доказали, что бактерия может передаваться от человека к человеку фекально-оральным и орально-оральным путем. После неудачной попытки заразить хеликобактерной инфекцией поросят Б. Маршалл решился на эксперимент по самозаражению. В 1984 г., после предварительно проведенной эндоскопии, результаты которой показали, что в желудке ученого отсутствует *H. pylori*, Маршалл намеренно заразил себя, выпив содержимое чашки Петри, в которой культивировал микроорганизм, чтобы показать, что на самом деле именно он вызывает острое заболевание желудка. Ученый надеялся, что примерно через год у него смогут диагностировать ЯБ желудка, и он наконец докажет очевидную при-

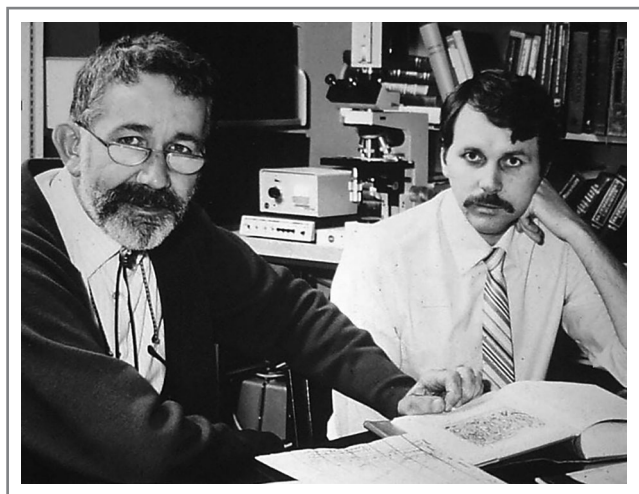


Рис. 1. Барри Маршалл и Робин Уоррен.

Fig. 1. Barry J. Marshall and J. Robin Warren.

чинно-следственную связь. Однако уже спустя 3 дня после начала эксперимента семья Маршалла отметила, что у исследователя стало дурно пахнуть изо рта. На 7-й день он проснулся от сильной тошноты и рвоты, которая продолжалась еще 3 дня. На 10-й день Маршаллу провели повторную эндоскопию и биопсию, которые показали массивное воспаление, а при посеве была выявлена *H. pylori*. На 14-й день эксперимента врач начал терапию солями висмута и метронидазолом в течение 14 дней, и после лечения жалобы исчезли. При третьей эндоскопии спустя месяц после завершения лечения гистология вернулась в норму, и бактерии исчезли. После курса лечения было зафиксировано полное выздоровление [12]. Этот экстраординарный поступок Б. Маршалла продемонстрировал крайнюю приверженность и преданность своему исследованию, результаты которого имели одно из самых важных значений в понимании гастродуоденальной патологии за последние десятилетия.

Последующие исследования позволили ученым накопить достаточную базу данных, доказывающих неоспоримую роль бактерий в развитии гастрита и ЯБ. Р. Уоррен и Б. Маршалл разработали специальные тесты для обнаружения бактерии [11]. Впоследствии было показано, что *Campylobacter pyloridis* не принадлежит к роду *Campylobacter*, и в 1989 г. бактерия получила свое нынешнее название.

Вскоре в Копенгагене была сформирована Европейская группа по изучению *H. pylori*, и за этим последовало экспоненциальное увеличение числа исследований, посвященных роли бактерий в развитии гастродуоденальных заболеваний. Группа также отвечала за повышение осведомленности о важности инфекции в профессиональном сообществе.

В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) признало инфекцию *H. pylori* канцерогеном первого порядка, а национальные институты здравоохранения США документально признали тесную связь между *H. pylori* и ЯБ и рекомендовали включать антибиотики в терапевтические режимы при лечении ЯБ желудка, а также гастрита с повышенной кислотностью [13]. Тем не менее в 1995 г. большинство больных язвой желудка по-прежнему получали антисекреторную терапию, и лишь 5% пациентов назначали антибиотики.

В 1997 г. для пациентов с инфекцией *H. pylori* и пептической язвой, лимфомой желудка низкой степени злокаче-

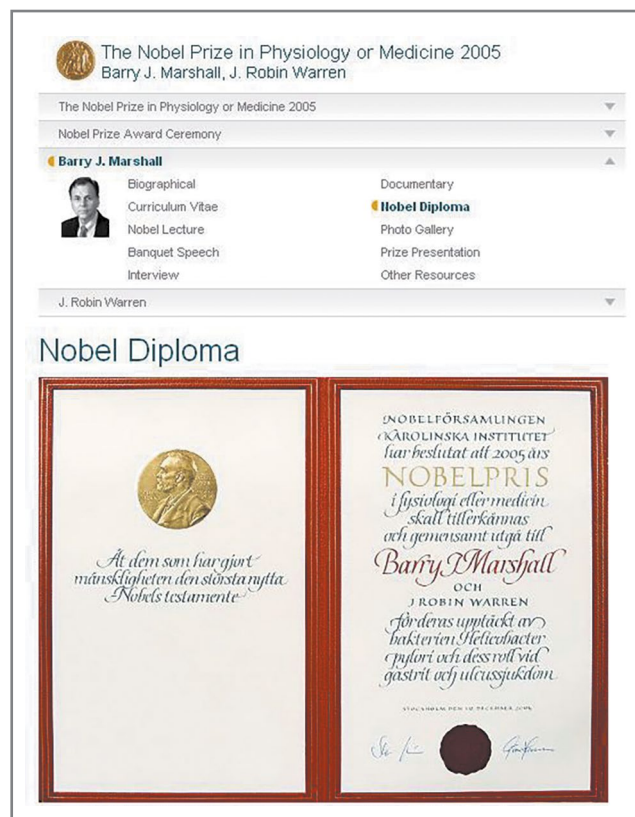


Рис. 2. Диплом Барри Маршалла о получении Нобелевской премии в области медицины и физиологии, 2005 г.

Fig. 2. Barry J. Marshall Diploma for the Nobel Prize in Medicine and Physiology, 2005

ственности, тяжелым гастритом, недавно удаленным раком желудка Европейский консенсус рекомендовал добавить к основной антибактериальной терапии ингибитор протонной помпы для улучшения эрадикации инфекции [14].

Первоначальные сомнения медицинского сообщества в отношении *H. pylori* вскоре сменились всеобщим ажиотажем и своеобразным «хеликобактерным бумом». Стало популярным утверждение, что бактерия является главной причиной развития не только хронического гастрита, ЯБ, рака желудка и MALT-лимфомы, но и этиологическим фактором развития многих внежелудочных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, неврологических, болезней печени и желчных путей, кишечника, системы крови и пр.

В 2005 г. Нобелевская ассамблея Каролинского института в Стокгольме присудила премию в области медицины и физиологии австралийским ученым Барри Маршаллу и Робину Уоррену за «открытие *H. pylori* и выяснение ее роли в развитии гастрита и язвенной болезни», а эрадикационная терапия, начало которой было положено в 1982 г., продолжает спасать миллионы пациентов, излечивая их от язвы и предупреждая рак желудка [11] (рис. 1–3).

Работы, последовавшие за открытием Уоррена и Маршалла, сделали *H. pylori* одним из наиболее изученных патогенов [15]. Результаты фундаментальных и клинических исследований опубликованы более чем в 49 тыс. научных публикаций.

Открытие инфекции *H. pylori* дало мощный толчок к дальнейшим исследованиям в области биологии и медицины. Изучение бактерии позволило получить интересные данные по истории миграции человечества. Так, исследова-

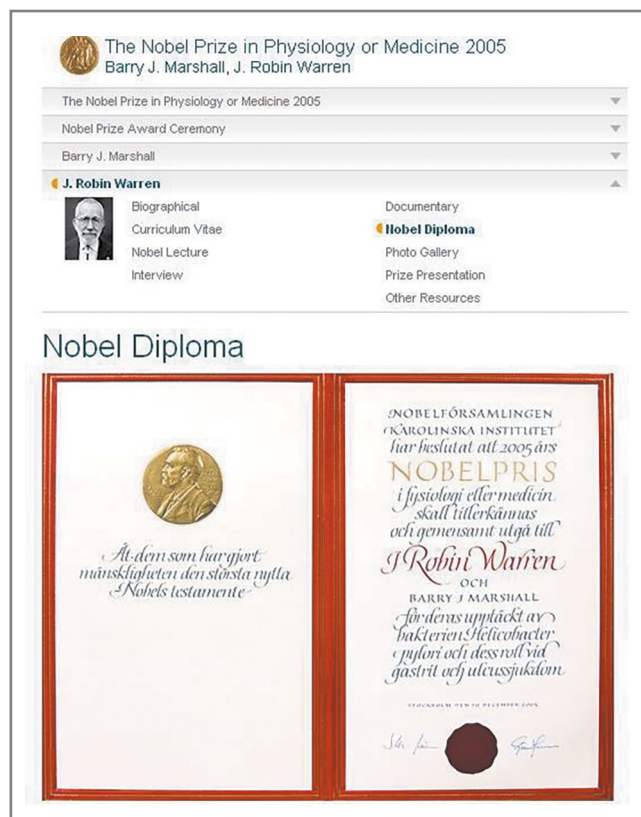


Рис. 3. Диплом Робина Уоррена о получении Нобелевской премии в области медицины и физиологии, 2005 г.

Fig. 3. J. Robin Warren Diploma for the Nobel Prize in Medicine and Physiology, 2005

ния показали, что *H. pylori* инфицировала людей в Африке с раннего каменного века и связана с людьми по меньшей мере на протяжении 100 тыс. лет. На основе многолокусного типирования последовательностей генома стало возможно проследить миграцию *Homo sapiens* по всему миру [16].

Первое свидетельство существования *H. pylori* в останках древнего человека получено в результате исследования 1700-летних образцов стула из Южной Америки (Чили), полученных от 25-летнего мумифицированного мужчины, умершего от пневмонии в 300 г. н.э. Другое исследование четырех доколумбовых мумий из Мексики с использованием анализа ПЦР-гибридизации, нацеленного на 16S рРНК и ген *ureB*, подтвердило присутствие ДНК *H. pylori* в тканях желудка мужчины от 50 до 60 лет, возраст которых составил около 1350 лет [17].

После открытия бактерии *H. pylori* Р. Уорреном и Б. Маршаллом и признания ее научным сообществом прошло около 40 лет, и в настоящее время доступна полная геномная база данных штаммов *H. pylori*, выделенных от пациентов с различными заболеваниями во всем мире. Знания о патогенезе заболеваний, понимание механизмов канцерогенеза, опосредованного инфекцией *H. pylori*, дают большое преимущество в разработке стратегии лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с этой инфекцией.

Список сокращений

СО – слизистая оболочка

Массовая эрадикация *H. pylori* в Тайване привела к снижению распространенности этой инфекции с 64,2 до 15,0%, что сопровождалось уменьшением частоты активной ЯБ с 17,3 в 2012 г. до 3,0% в 2018 г. [18]. В Москве к 2020-му году по сравнению с 1994-м произошло снижение заболеваемости ЯБ на 81 (со 167 до 31,9 на 100 тыс. населения) и распространенности – на 73% (с 1992 г. до 545,7 на 100 тыс. населения) [19].

Эрадикацию *H. pylori* рассматривают в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка, более 90% случаев которого обусловлено этим микроорганизмом [20]. Так, в Тайване в результате массовой эрадикации зарегистрировано снижение заболеваемости раком желудка на 53, смертности – на 25% [18]. Метаанализ К. Sugano продемонстрировал значительное снижение риска развития рака желудка после эрадикации *H. pylori* (отношение шансов 0,46; 95% доверительный интервал 0,39–0,55), более выраженное в японской популяции (отношение шансов 0,39; 95% доверительный интервал 0,31–0,49) [21]. Важно отметить, что после эрадикации *H. pylori* значимо (в 3 раза) снижается риск развития метатхронного рака желудка у больных, перенесших эндоскопическое лечение ранней опухоли, который при сохранении *H. pylori* развивается у 1–4% пациентов в год [22].

В настоящее время серьезной проблемой остается корректность выполнения практическими врачами рекомендаций экспертов по ведению больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* [23, 24], что активно изучается в наблюдательных исследованиях [25–28] и при опросах врачей [29, 30]. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению *H. pylori* в России активно обсуждается профессиональным сообществом [31]. Тем не менее все эти достижения были бы невозможны без эпохального открытия Барри Маршалла и Робина Уоррена.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

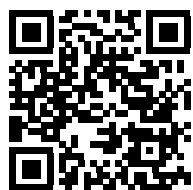
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЯБ – язвенная болезнь

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Buckley MJ, O'Morain CA. Helicobacter biology – discovery. *Br Med Bull*. 1998;54(1):7-16. DOI:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011681
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5. DOI:10.1016/S0140-6736(84)91816-6
- Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапина. М.: Триада X, 1999 [Helicobacter pylori: revoliutsiia v gastroenterologii. Pod red. VT Ivashkina, F Megro, TL Lapina. Moscow: Triada X, 1999 (in Russian)].
- Blaser MJ. An endangered species in the stomach. *Sci Am*. 2005;292(2):38-45. DOI:10.1038/scientificamerican0205-38
- Konturek JW. Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54 Suppl. 3:23-41.
- Marshall BJ. One Hundred Years of Discovery and Rediscovery of Helicobacter pylori and Its Association with Peptic Ulcer Disease. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, ed. Helicobacter pylori: Physiology and Genetics. Washington (DC): ASM Press, 2001. Chapter 3.
- Ito S. Anatomic structure of the gastric mucosa. Alimentary Canal. American Physiological Society. Washington (DC), 1967; p. 705-41.
- Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut*. 1975;16(8):590-7. DOI:10.1136/gut.16.8.590
- Marshall B, ed. Helicobacter pioneers: Firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters 1892–1982. Wiley-Blackwell, 2002. Chapter 10; p. 105-18.
- Pajares JM, Gisbert JP. Helicobacter pylori: its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(10):770-85. DOI:10.4321/s1130-01082006001000007
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
- Infection with Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:177-240.
- Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut*. 1997;41(1):8-13. Erratum in: *Gut*. 1997;41(2):276. DOI:10.1136/gut.41.1.8
- Ahmed N. 23 years of the discovery of Helicobacter pylori: is the debate over? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4:17. DOI:10.1186/1476-0711-4-17
- Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of Helicobacter pylori: from phylogeography to paleomicrobiology. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(11):922-7. DOI:10.1016/j.cmi.2016.07.013
- Maixner F, Thorell K, Granehall L, et al. Helicobacter pylori in ancient human remains. *World J Gastroenterol*. 2019;25(42):6289-98. DOI:10.3748/wjg.v25.i42.6289
- Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243-50. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322200
- Показатели заболеваемости населения города Москвы за 2016–2020 годы. Составители: М.О. Бочарова, Г.А. Ерашова, Т.Ю. Куракина, А.М. Подчернина. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 224 с. [Pokazateli zabolevaemosti naseleniia goroda Moskvyy za 2016–2020 gody. Compiled by MO Bocharova, GA Erashova, TI Kurakina, AM Podchernina. Moscow: GBU «NIIOZMM DZM», 2021. 224 p. (in Russian)].
- International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC Working Group Reports, No.8. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/>
- Iarc-Working-Group-Reports/-Em-Helicobacter-Pylori-Em-Eradication-As-A-Strategy-For-Preventing-Gastric-Cancer-2014. Accessed: 10.02.2022.
- Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: asystematicreviewandmeta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):435-445. DOI:10.1007/s10120-018-0876-0
- Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014;19(4):243-8. DOI:10.1111/hel.12146
- Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, et al. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):98-108. DOI:10.1097/MCG.0000000000001482
- Бордин Д.С. Ошибки диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori: в преддверии новых согласительных документов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(9):5-14 [Bordin DS. Errors in the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: in anticipation of new conciliation documents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):5-14 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-193-9-5-14
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С.; исследовательская группа программы «ПАРАД». Ведение пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;5:93-101 [Lazebnik LB, Bordin DS; Research Group "Parad". Management of patients with Helicobacter pylori-related illness in the ordinary clinical practice. Intermediate results of monitoring program. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013;5:93-101 (in Russian)].
- McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates Helicobacter pylori Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98. DOI:10.1016/j.cgh.2019.03.048
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al; Hp-EuReg Investigators. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
- Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al; Hp-EuReg Investigators. 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):1220-29. DOI:10.14309/ajg.0000000000001246
- Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А., и др. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):22-31 [Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA, et al. Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with Helicobacter pylori. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(36):22-31 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31
- Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori: результаты опроса 2020–2021 годов. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):455-68 [Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA. Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of Helicobacter pylori-associated diseases: the survey results 2020–2021. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):455-68 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2021-49-051
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., и др. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;3:83-96 [Lazebnik LB, Bordin DS, Dekhnich NN, et al. The need to strengthen measures for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Russia. Memorandum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;3:83-96 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-187-3-83-96

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2022



OMNIDOCTOR.RU