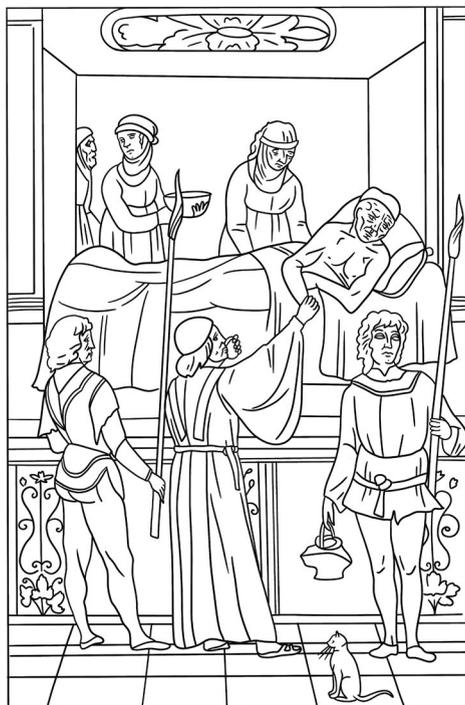


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
2.2024

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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@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 публи-
кации принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 26.02.2024
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 11 000 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

2.2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы гастроэнтерологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, 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), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

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

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian 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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@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 Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 26.02.2024

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 11 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

2.2024

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. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

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

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

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

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), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

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

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (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

А.И. Парфенов

Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.О. Буеверов, А.В. Борсуков, А.В. Тиханкова

Оценка ангиоархитектоники печени при вирусных гепатитах методом контраст-усиленного ультразвукового исследования

М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова, Ю.С. Крылова,**П.В. Гуляев, Р.А. Ахтямова**

Экспрессия мотилина и вазоактивного интестинального пептида при дивертикулярной болезни толстой кишки

Е.А. Кондрашова, Н.И. Белостоцкий, А.И. Парфенов

Активность карбогидраз в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки в норме, при синдроме раздраженного кишечника и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения

Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, К.Г. Салиев,**А.Н. Иванов, Е.С. Сбикина, Т.Ю. Хайменова,****Д.С. Бордин**

Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование)

Е.В. Бауло 

Диета FODMAP и цитопротектор ребамипид повышают активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения

В.А. Кукарская, Т.А. Агабабян 

Роль данных компьютерно-томографической саркометрии с использованием технологий машинного обучения в прогнозировании послеоперационных исходов у больных раком желудка

М.А. Кирюкова, Д.С. Бордин, Л.Г. Жукова,**Е.А. Дубцова, И.Е. Хатков** 

Нутриционный статус у больных распространенным раком поджелудочной железы

М.Б. Паценко, М.Д. Ардатская, А.А. Анучкин,
Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, Л.А. Конькова,
В.И. Левин, Н.Р. Нугаева, А.И. Павлов, Т.Б. Топчий,
О.Ю. Паценко

Значение и современные возможности пре- и метабиотиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.В. Каграманова, В.Э. Танковский, А.Н. Демченко,**О.В. Князев, А.И. Парфенов**

Язвенный колит и аутоиммунный увеит.

Клиническое наблюдение

EDITORIAL ARTICLE

85 Asfold I. Parfenov

The value of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal disease

ORIGINAL ARTICLES

91 Alexey O. Bueverov, Alexey V. Borsukov, Anna V. Tikhankova

Assessment of the vascular structure of the liver in viral hepatitis by contrast-enhanced ultrasound

97 Mikhail A. Osadchuk, Ekaterina D. Mironova, Iuliia S. Krylova, Pavel V. Gulyaev, Regina A. Akhtyamova

Expression of motilin and vasoactive intestinal peptide in diverticular disease of the colon

102 Elena A. Kondrashova, Nikolai I. Belostotsky, Asfold I. Parfenov

Carbohydrase activity in proximal and distal segments of small intestine in health, irritated bowel syndrome and enteropathy with membrane digestion disturbance

107 Elena V. Vinnitskaya, Yuliy G. Sandler, Kirill G. Saliev, Anton N. Ivanov, Evgenia S. Sbkina, Tatyana Yu. Khaymenova, Dmitry S. Bordin

Efficacy of human placenta hydrolyzate in the treatment of patients with metabolic associated fatty liver disease at the stage of fibrosis (pilot study)

117 Elena V. Baulo 

The FODMAP diet and the cytoprotector rebamipid increase the activity of carbohydrase in patients with enteropathy with impaired membrane digestion

122 Valeriia A. Kukarskaia, Tatev A. Agababyan 

The role of computed tomographic sarcometry data using machine learning technologies in predicting postoperative outcomes in patients with gastric cancer

127 Mariia A. Kiriukova, Dmitry S. Bordin, Liudmila G. Zhukova, Elena A. Dubtsova, Igor E. Khatkov 

Nutritional status in advanced pancreatic cancer

135 Mikhail B. Patsenko, Maria D. Ardatskaya, Aleksandr A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Larisa A. Konkova, Vladimir I. Levin, Nelli R. Nugaeva, Alexandr I. Pavlov, Tatiana B. Topchiy, Oksana Yu. Patsenko

The value and advanced features of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease

CASE REPORTS

143 Anna V. Kagramanova, Vladimir E. Tankovskiy, Aleksandra N. Demchenko, Oleg V. Knyazev, Asfold I. Parfenov

Ulcerative colitis and autoimmune uveitis. Case report

А.В. Шабунин, А.С. Аметов, М.М. Тавобилов, Е.Ю. Пашкова, А.А. Карпов, А.В. Ланцынова, Э.Н. Венгерова, А.И. Полищева, В.Б. Румер
Тотальная дуоденопанкреатэктомия: роль мультидисциплинарного командного подхода в успешном лечении

147 Alexey V. Shabunin, Alexandr S. Ametov, Mikhail M. Tavobilov, Evgeniya Yu. Pashkova, Alexey A. Karpov, Aysa V. Lantsynova, Elina N. Vengerova, Anastasiya I. Polivtseva, Veronica B. Rumer
Total duodenopancreatectomy: the role of a multidisciplinary team approach in successful treatment

ОБЗОРЫ

М.А. Ливзан, Д.С. Бордин, О.В. Гаус, М.А. Лисовский, С.И. Мозговой, А.В. Кононов
Классификация хронического гастрита: исторический экскурс и современное состояние вопроса

153 Maria A. Livzan, Dmitry S. Bordin, Olga V. Gaus, Maksim A. Lisovskiy, Sergei I. Mozgovoi, Alexei V. Kononov
Classification of chronic gastritis: historical digression and current state of the issue

О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.А. Гавриленко
Факторы риска развития СРК: что необходимо учитывать?

159 Olga V. Gaus, Maria A. Livzan, Darya A. Gavrilenko
Risk factors for irritable bowel syndrome

С.М. Захаренко
Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса

168 Sergey M. Zakharenko
Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex

М.В. Путилина
Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов

176 Marina V. Putilina
Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes

А.И. Тарзиманова, А.Ю. Исаева
Новые возможности антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

181 Aida I. Tarzimanova, Alena Iu. Isaeva
New possibilities of antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation

КОНСЕНСУС

О.М. Драпкина, А.И. Мартынов, Г.П. Арутюнов, И.Г. Бакулин, М.А. Ливзан, И.В. Маев, И.В. Егоров
Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП»

186 Oksana M. Drapkina, Anatoly I. Martynov, Gregory P. Arutyunov, Igor G. Bakulin, Maria A. Livzan, Igor V. Maev, Iliya V. Egorov
Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD"

CONSENSUS

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзелюк, А.В. Тополянский
О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. А.А. Остроумов и В.П. Образцов

194 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Aleksey V. Topolyanskiy
About the choice of the path of development of domestic clinical medicine at the turn of the XIX–XX centuries and once again about the founders of scientific therapy in Russia. A.A. Ostroumov and V.P. Obratsov

HISTORY OF MEDICINE

Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней

А.И. Парфенов✉

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

Аннотация

В процессе эволюции в желудочно-кишечном тракте сформировалась система барьеров от попадания в кровь бактериальных и пищевых антигенов. Причинами повышенной проницаемости кишечника (ППК) могут быть дисбаланс микробиоты, длительное применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, стресс, диета, богатая фруктозой, глюкозой, сахарозой и длинноцепочечными жирными кислотами. Появление ППК может иметь первостепенное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Уменьшению ППК способствует диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов, пре- и пробиотики, полифенолы, витамины, короткоцепочечные жирные кислоты, пищевые волокна, глютамин. Установлено, что цитопротектор ребамипид укрепляет барьерную функцию на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, что отражено в практических рекомендациях по его применению при заболеваниях, сопровождающихся ППК. Изучение этого направления будет способствовать появлению новой стратегии лечения внутренних болезней.

Ключевые слова: синдром повышенной проницаемости кишечника, микрофлора, эпителиоциты, межэпителиальные соединения, аутоиммунные заболевания, пробиотики, ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И. Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней. Терапевтический архив. 2024;96(2):85–90. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202587

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

The value of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal diseases

Asfold I. Parfenov✉

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

In the process of evolution in the gastrointestinal tract, a system of protection against bacterial and food antigens from getting into the blood was formed. The causes of increased intestinal permeability (IIP) can be microbiota imbalance, use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, stress, diet rich in fructose, glucose, sucrose and long-chain fatty acids. The appearance of IIP may be of paramount importance in the pathogenesis of autoimmune diseases. A diet low in fermentable oligodimonosaccharides and polyols, pre- and probiotics, polyphenols, vitamins, short-chain fatty acids, dietary fiber, glutamine contributes to the reduction of IIP. It has been established that the cytoprotector rebamipide strengthens the barrier function throughout the gastrointestinal tract, which is reflected in practical recommendations for its use in diseases accompanied by IIP. The study of this direction will contribute to the emergence of a new strategy for the treatment of internal diseases.

Keywords: leaky gut syndrome, microflora, epitheliocytes, interepithelial junctions, autoimmune diseases, probiotics, rebamipide

For citation: Parfenov AI. The value of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):85–90. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202587

Введение

Усвоение пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) связано с опасностью проникновения во внутреннюю среду антигенов и токсинов. Поэтому в процессе эволюции сформировалось несколько уровней защиты. Они включают симбионтную микрофлору, надэпителиальный слой слизи, эпителиоциты (энтероциты), межэпителиальные соединения (МЭС) и кишечную иммунную систему.

Симбионтная микрофлора

Симбионтная микрофлора располагается на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов (мукозная микрофлора – ММФ). Она создает биопленки, выстилающие поверхность слизистой оболочки кишечника (СОК), и предотвращает колонизацию чужих микроорганизмов. Продукты метаболизма ММФ – короткоцепочечные жир-

ные кислоты (КЖК) – служат источником энергии для эпителиоцитов. ММФ синтезирует лизоцим, желчные кислоты и конкурирует с чужеродной микробиотой в борьбе за рецепторы и пищевые субстраты [1].

Надэпителиальный слой слизи

Надэпителиальный слой состоит из гликопротеидов, прочно связан с СОК и содержит гибнущие эпителиоциты, секреторный иммуноглобулин (сIg) А и лизоцим.

Эпителиоциты

Апикальная поверхность эпителиоцитов (щеточная каемка) образована протоплазматическими выростами – микроворсинками [2]. Они увеличивают площадь поверхности тонкой кишки в 10–20 раз и, помимо барьерной функции, обеспечивают высокую эффективность мембранного пищеварения и всасывания [3].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

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

Эпителиоциты (энтероциты) дифференцируются в процессе перемещения вдоль ворсинки и спустя 3–6 сут отслаиваются на вершине в зоне экструзии [2, 4].

Внешняя поверхность мембраны эпителиоцитов покрыта гликокаликсом – молекулярным «ситом», разделяющим молекулы по величине и заряду. Гликокаликс является важнейшим компонентом щеточной каемки. Благодаря ему апикальная мембрана недоступна воздействию высокомолекулярных токсичных веществ [5].

Межэпителиальные соединения

Апикальные поверхности эпителиоцитов плотно контактируют между собой посредством МЭС, которые состоят из непрерывных цепочек белковых молекул *zonula occludens* (ZO, белок плотного соединения), окклюдинов, клаудинов и дингулина. Указанные белки плотных контактов (БПК) «сшивают» мембраны соседних клеток, изолируя их от внешней среды [6]. Динамические структуры БПК легко адаптируются к различным факторам внешней и внутренней среды. На молекулярном уровне они обеспечивают селективный отбор частиц и растворенных веществ для прохождения через МЭС [7].

Целостность межклеточных контактов обеспечивают микроворсинки. Связываясь друг с другом, они стабилизируют внутреннюю поверхность кишки. В эпителиоцитах имеются также циркулярные пояса, состоящие из актина и миозина, которые способны сокращаться и изменять таким образом проницаемость СОК. В норме через полупроницаемый плотный барьер способны проникать молекулы диаметром не более 6–7 нм, то есть электролиты и другие неорганические ионы. При интенсивном водно-электролитном транспорте межклеточные пространства способны расширяться или суживаться. Триггером взаимодействия между клетками является Е-кадгерин, находящийся в зоне МЭС. Изменение последних осуществляют упомянутые выше БПК и циркулярные пояса, состоящие из актиновых филаментов. Регуляция осуществляется с помощью медиаторов – кальмодулина, циклического аденозинмонофосфата и фосфоинозитола [4]. На плотность МЭС влияет зонулин (ZO) – белок, похожий на токсин холерного вибриона, способный увеличивать проницаемость кишечного барьера. Связываясь с рецепторами МЭС, он расширяет межклеточные соединения, повышая тем самым проницаемость кишки. Поэтому концентрация ZO в сыворотке крови и кале может служить лабораторным маркером проницаемости СОК [4–7].

Следующую линию защиты на внешней поверхности щеточной каемки эпителиоцитов составляют иммунная кишечная система, густая сеть капилляров и энзиматический барьер – молекулярный пищеварительно-транспортный комплекс, расщепляющий олигомеры (в том числе антигены) с последующим всасыванием образующихся мономеров [8].

Кишечная иммунная система

Иммунная система кишечника представлена клетками врожденного и адаптивного иммунитета [39]: межэпителиальными лимфоцитами, скоплениями лимфоидной ткани в тонкой кишке, пейеровыми бляшками, изолированными лимфоидными фолликулами, М-клетками [40], клетками Панета. Клетки Панета представляют собой подтип специализированных эпителиальных клеток, расположенных в криптах тонкой кишки, которые способны секретировать антимикробные продукты. Кишечные М-клетки участвуют в иммунологическом надзоре за СОК, вызывая индукцию

плазматических клеток, секретирующих IgA. М-клетки и клетки Панета обеспечивают первую линию защиты от антигенов и патогенов и способствуют иммунитету хозяина посредством секреции цитокинов и антимикробных продуктов, таких как дефензины [41]. Клетки Панета играют противомикробную роль посредством секреции лизоцима, дефензина и других иммунорегуляторных белков [42, 43]. В пейеровых бляшках происходит индукция IgA-позитивных плазматических клеток в ответ на антигены и патогены, а также активируется передача сигналов распознавания иммунными клетками [44].

Энзиматический барьер

Нормальная деятельность пищеварительно-транспортного конвейера, описанная А.М. Уголевым [8], предполагает исключение поступления белковых макромолекул из просвета кишки в кровь. Так, сIgA-антитела образуют с антигенами невсасывающиеся иммунные комплексы, которые в последующем подвергаются расщеплению до аминокислот. При повышенной проницаемости кишечника (ППК) появляется гиперчувствительность к пищевым белкам, приводящая в дальнейшем к аутоиммунным нарушениям.

Синдром ППК

Нарушение кишечного барьера ведет к развитию синдрома ППК, получившего за рубежом название «синдром дырявой кишки» [9, 10].

Причины ППК

Дисбактериоз. Около 90% микробиоты здорового человека составляют протеобактерии *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Появление дисбиоза связано с ростом *Proteobacteria phylum*, *Escherichia*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Helicobacter* и *Salmonella* и уменьшением *Clostridium* IV и XIVa групп, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* или *Faecalibacterium prausnitzii* [11]. Дисбаланс микрофлоры ведет к качественному и количественному нарушению ММФ, снижению синтеза КЖК и повреждению МЭС [12].

Антибиотики. Длительное применение антибиотиков, особенно макролидов, приводит к уменьшению численности актинобактерий и увеличению количества бактериоидов и протеобактерий [13]. Клинические проявления антибиотикоассоциированного нарушения микробиома кишечника характеризуются гиперсекрецией воды, электролитов и белка в просвет кишки и другими симптомами, свойственными ППК [14].

Другие лекарства. Известно, что кортикостерон уменьшает плотность МЭС и вызывает транслокацию бактерий в печень и селезенку у экспериментальных животных при стрессе [15]. Ключевую роль в этом процессе играет кортикотропин-релизинг-фактор – полипептид, контролирующий гормональные, симпатические и поведенческие реакции на стрессы. Клинические исследования подтверждают участие кортизола в патогенезе ППК при стрессе [16]. ППК вызывают также нестероидные противовоспалительные препараты [17] и ингибиторы протонной помпы [18].

Пищевые продукты. Питание оказывает доминирующее влияние на целостность кишечного барьера. Длинноцепочечные жирные кислоты, фруктоза, глюкоза, сахароза снижают плотность МЭС, повышают их проницаемость и способствуют формированию синдрома ППК [19]. Подтверждением служит значительная распространенность заболеваний, связанных с ППК, в странах, где преобладает диета, богатая жирами и рафинированными углеводами [20].

В то же время некоторые олигосахариды, содержащиеся в пищевых волокнах (ПВ), уменьшают проницаемость, поддерживая рост полезной ММФ [19]. Образующиеся при ферментации ПВ бутират, пропионат и другие КЖК являются ключевыми факторами в укреплении барьерной функции кишечника [21]. Полезная диета должна содержать больше ПВ и меньше продуктов, богатых сахаром, фруктозой и жирами, содержащими α -линоленовую кислоту [19].

Болезни, связанные с ППК

Повреждение барьерной функции ЖКТ может иметь первостепенное значение в патогенезе аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний. К ним относится значительная часть болезней кишечника, печени, сахарный диабет (СД), ожирение и др. [21].

Синдром раздраженного кишечника

В настоящее время патогенез синдрома раздраженного кишечника (СРК) связывают с повышением проницаемости эпителиального барьера, причиной которого является субклиническое воспаление толстой кишки, нарушающее экспрессию БПК окклюдина, клаудина-1 и ZO-1, участвующих в обеспечении МЭС [22]. С. Martínez и соавт. обнаружили у больных с СРК с диареей связь микроповреждений СОК с упомянутыми выше БПК эпителия, активностью тучных клеток и проницаемостью кишки [23]. Связь патогенеза СРК с ППК подтверждают и другие авторы [24].

Болезнь Крона и язвенный колит

У пациентов с активной фазой язвенного колита в СОК снижен уровень клаудина-1, 4, 7 и окклюдина, но повышен уровень клаудина-2. При болезни Крона снижены уровни клаудина-3, 5 и 8, а уровень клаудина-2 повышен [25]. Тем не менее остается неясным вопрос, являются ли изменения плотных контактов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника генетически детерминированными или появляются в процессе формирования воспаления [26].

Ожирение

Связь ожирения с ППК доказана в эксперименте на мышах. В отличие от диких особей, у животных с генетическим ожирением повышен уровень эндотоксинов плазмы и провоспалительных цитокинов – β -интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, интерферона γ и фактора некроза опухоли α (TNF- α), характерных для ППК [27]. Ожирение, вызванное высоким содержанием жиров в диете, объясняется популяционными изменениями кишечных бактерий, обусловленными снижением генов, ответственных за экспрессию БПК (ZO-1 и окклюдина) [27].

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

Изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени вызывают повышение липополисахаридов, провоспалительных цитокинов в плазме, способствующее ППК [28]. В конечном итоге ППК у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом объясняется повышением ZO-1 в криптах СОК, избыточным ростом бактерий в тонкой кишке и нарушением целостности МЭС [26].

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью проницаемость тонкой кишки увеличена на 35% по

данным теста с лактулозой и маннитом, а толстой кишки – на 210% при использовании теста с сукралозой [29]. Повышение проницаемости авторы объясняют тяжестью заболевания, застоём крови, большим количеством патогенных бактерий в ЖКТ (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Candida*), повышением уровня эндотоксинов, воспалительных цитокинов TNF, растворимого рецептора sTNF-R1 и С-реактивного белка в сыворотке крови. Изменение барьерной функции кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью может индуцировать транслокацию бактерий, запустить выработку провоспалительных цитокинов и тем самым способствовать ухудшению сердечной функции [29].

Целиакия

У пациентов с целиакией глиадин, присутствующий в злаках, проникает через эпителий тонкой кишки, вызывает выработку провоспалительных цитокинов, повышение ZO, расширение МЭС и ППК [30].

С.В. Быкова и соавт. исследовали проницаемость тонкой кишки у 71 больного целиакией. В качестве маркера использовали ZO и I-FABP (белок, связывающий жирные кислоты – Fatty-Acid-Binding Protein), отражающий степень повреждения энтероцитов. Авторы установили повышение концентрации ZO в кале по мере нарастания атрофии ворсинок, что указывало на нарушение функции МЭС. Исследование также показало повышение I-FABP в сыворотке крови больных в среднем до 725 пг/мл, в то время как в контрольной группе данный показатель – 263 пг/мл; $p < 0,0001$. Обращало на себя внимание повышение уровня ZO и I-FABP по мере нарастания атрофии ворсинок, которое не достигало нормальных значений даже при строгом соблюдении аглютеновой диеты [31]. Таким образом, установленная авторами ППК у пациентов с целиакией сохранялась даже при восстановлении СОК.

Сахарный диабет 1-го типа

Q. Му и соавт. установили, что у больных СД 1 повышен уровень ZO в кале и нарушена барьерная функция кишечника. По данным авторов, ППК выявлялась у пациентов еще до начала заболевания и сочеталась с микробной транслокацией [32].

Способы укрепления барьерной функции кишечника

Диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов

Е.В. Бауло и соавт. обнаружили, что диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов способствует восстановлению активности дисахаридазы и ремиссии симптомов, связанных с нарушением мембранного пищеварения [33]. Положительный эффект объясняется снижением нагрузки на мембранные ферменты СОК, осуществляющих гидролиз короткоцепочечных углеводов и предупреждающих появление избыточного бактериального роста, ППК и связанных с ними секреторной диареи, метеоризма и болей в животе [34].

Пробиотики

Пробиотики – живые микроорганизмы, благотворно влияющие на здоровье человека. Доказано, что *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces* могут участвовать в восстановлении барьерной функции кишечника [35], *Lactobacillus plantarum* MB452 увеличивают экспрессию генов МЭС в клетках Caco-2, а *Lactobacillus rhamnosus* GG пролонгируют выживание эпителиальных клеток [36]. Пробиотики следую-

щего поколения (*Akkermansia*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium*) могут действовать как целевые и индивидуальные адьюванты в борьбе с хроническими заболеваниями [37].

Пробиотики уменьшают проницаемость кишки путем укрепления МЭС с помощью бутирата [38] и подавления провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-6 [39].

Bifidobacterium infantis обеспечивают распределение клаудина-4 в апикальной мембране эпителия кишечника и индуцируют белок FOXP3 и ИЛ-10 в Т-лимфоцитах, ингибируют продукцию ИЛ-8 в незрелых энтероцитах [40].

Кишечная палочка *Nissle 1917* повышает экспрессию мРНК, БПК (ZO-1, ZO-2 и клаудина-14) в клетках кишечного эпителия Caco-2 [41] и способствует поддержанию ремиссии у пациентов с язвенным колитом [42].

Лактобациллы повышают экспрессию и секрецию гликанов, содержащихся в надэпителиальной слизи [43]. Еще одним положительным влиянием некоторых пробиотиков на эпителий является увеличение экспрессии и секреции дефензинов. Дефензины- α , экспрессируемые клетками Панета, и дефензины- β , экспрессируемые клетками СОК, подавляют рост бактерий, грибов и некоторых вирусов, предотвращают попадание их в эпителий и тем самым способствуют целостности барьера [21].

Пробиотики повышают в собственной пластинке численность плазматических клеток, продуцирующих IgA, и способствуют продукции sIgA в СОК [44].

Пребиотики

Пребиотики – ингредиенты симбионтной кишечной микробиоты, состоящие из фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов, ферментируемых кишечными бактериями в КЖК [45]. Так, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides* и *Roseburia* продуцируют бутират, который обеспечивает энергией синтез колоноцитов, участвует в продукции надэпителиального слоя слизи и поддержании иммунного гомеостаза [46].

Эти и другие свойства пре- и пробиотиков открывают новые возможности терапии синдрома ППК [47].

Полифенолы

Полифенолы – органические соединения, входящие в состав большинства растений, обладают антиоксидантными свойствами. В ряде экспериментальных работ показано, что полифенолы укрепляют целостность МЭС, увеличивают секрецию слизи и уменьшают проницаемость кишечного барьера. Так, берберин и куркумин участвуют в регуляции клаудинов, окклюдина и ZO-1 в клетках Caco-2 [48, 49]. Поэтому диета, богатая берберином и куркумином, может оказаться полезной при ожирении, СД 2 и других заболеваниях, ассоциированных с ППК.

Витамины

Витамины А и D укрепляют МЭС, повышая функции БПК ZO-1, окклюдина и клаудинов, улучшают состав микробиоты и функцию иммунной системы кишечника [50, 51].

Пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты

Bifidobacterium и *Lactobacillus* ферментируют ПВ и производят КЖК – бутират, пропионат, ацетат, а также подавляют рост патогенных бактерий. КЖК обеспечивают энергией целостность эпителиального слоя кишечника, регуляцию парацеллюлярной проницаемости и МЭС [52].

Бутират участвует в укреплении МЭС и может найти применение в лечении болезней кишечника [53], так как

доказано его участие в регуляции экспрессии муцина бокаловидными клеткам СОК, модуляции хемотаксиса клеток иммунной системы [54].

Глютамин

Эта аминокислота имеет решающее значение в регуляции экспрессии БПК и обеспечении защиты от проникновения патогенов, аллергенов и токсинов. К. Balasubramanian и соавт. сообщили, что добавление глютамина уменьшает риск формирования фиброза кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [55]. J. Wang и соавт. установили, что глютамин в сочетании с пробиотиками уменьшает проницаемость СОК, снижает уровень кишечного эндотоксина, устраняет механическое повреждение кишечного барьера и уменьшает транслокацию кишечных бактерий [56].

Лекарственные препараты

Метформин

Недавно установлено, что метформин, используемый в качестве перорального средства лечения СД 2, укрепляет барьерную функцию кишечника, так как увеличивает экспрессию окклюдина и клаудина-1 [57, 58], а также синтез муцина бокаловидными клетками СОК [59, 60].

Ребамипид

Y. Yasuda-Onozawa и соавт. изучили в эксперименте влияние цитопротектора ребамипида на синтез муцина бокаловидными клетками СОК. Результаты показали, что ребамипид значительно увеличивает секрецию муцина, что подтвердило его цитопротективное влияние на ЖКТ [61]. В последующие годы цитопротективное влияние ребамипида на СОК подтверждено многими авторами [62], в том числе и нами [63], и нашло отражение в практических рекомендациях по его применению при заболеваниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции ЖКТ [64].

Заключение

ППК приводит к попаданию токсичных веществ в кровь и дисфункции органов и систем. Терапия синдрома ППК должна включать:

- уменьшение в диете продуктов, повышающих проницаемость кишечника, т.е. жиров и сахаров;
- расширение рациона продуктами, укрепляющими эпителиальный барьер и иммунную систему кишечника. К ним относятся пробиотики, пребиотики, КЖК, глютамин, полифенолы, витамины и ПВ;
- применение ребамипида, обладающего способностью укреплять барьерную функцию ЖКТ.

Изучение этого направления будет способствовать развитию новой стратегии лечения внутренних болезней.

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 авторов. 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. 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

БПК – белки плотных контактов
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
 ММФ – мукозная микрофлора
 МЭС – межэпителиальные соединения
 ПВ – пищевые волокна
 ППК – повышенная проницаемость кишечника
 СД – сахарный диабет

СОК – слизистая оболочка кишечника
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 сIg – секреторный иммуноглобулин
 FODMAP – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols
 I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein) – белок, связывающий жирные кислоты
 TNF – фактор некроза опухоли
 ZO (zonula occludens) –zonулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. 2013;11(1):179-86 [Rybalchenko OV, Bondarenko VM. Biofilm formation by symbiotic representatives of intestinal microbiota as a form of bacteria. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2013;11(1):179-86 (in Russian)].
- Crawley SW, Mooseker MS, Tyska MJ. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol*. 2014;207(4):441-51. DOI:10.1083/jcb.201407015
- Ensari A, Marsh MN. Exploring the villus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(3):181-90.
- Coch RA, Leube RE. Intermediate Filaments and Polarization in the Intestinal Epithelium. *Cells*. 2016;5(3):32. DOI:10.3390/cells5030032
- Pardo-Camacho C, Ganda Mall JP, Martínez C, et al. Mucosal Plasma Cell Activation and Proximity to Nerve Fibres Are Associated with Glycocalyx Reduction in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Jejunal Barrier Alterations Underlying Clinical Manifestations. *Cells*. 2022;11(13):2046. DOI:10.3390/cells11132046
- König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196. DOI:10.1038/ctg.2016.54
- Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):768-78. DOI:10.1007/s00535-016-1207-z
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Evoliutsiia pishchevarenia i printsipy evoliutsii funktsii: elementy sovremennogo funktsionalizma. Leningrad: Nauka, 1985 (in Russian)].
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318427
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. DOI:10.3402/mehd.v26.26191
- Cappello F, Rappa F, Canepa F, et al. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5026. DOI:10.3390/ijms20205026
- Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Iushchuk ND, Martynov IuV, Kulagina MG, Brodov LE. Ostrye kishechnye infektsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
- Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;61:226-34. DOI:10.1016/j.copbio.2020.01.005
- Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G559-71. DOI:10.1152/ajpgi.00066.2017
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392. DOI:10.3389/fncel.2015.00392
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(3):175-82. DOI:10.1097/MOG.0000000000000427
- Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. DOI:10.3390/ijerph182312836
- Binienda A, Twardowska A, Makaro A, Salaga M. Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8368. DOI:10.3390/ijms21218368
- Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-63. DOI:10.1152/physrev.00031.2014
- Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules*. 2023;28(2):619. DOI:10.3390/molecules28020619
- Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2165-73. DOI:10.1038/ajg.2011.257
- Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):736-46. DOI:10.1038/ajg.2011.472
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1096-100. DOI:10.1016/j.cgh.2012.08.012
- Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol*. 2012;590(5):1035-44. DOI:10.1113/jphysiol.2011.224568
- Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res*. 2018;2018:2645465. DOI:10.1155/2018/2645465
- Lee JY, Wasinger VC, Yau YY, et al. Molecular Pathophysiology of Epithelial Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases. *Proteomes*. 2018;6(2):17. DOI:10.3390/proteomes6020017
- Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87. DOI:10.1002/hep.22848
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009
- Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. DOI:10.12688/f1000research.20510.1
- Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., и др. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):511-6 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, et al. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):511-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201480

32. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:598. DOI:10.3389/fimmu.2017.00598
33. Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., и др. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Терапевтический архив.* 2023;95(2):140-4 [Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, et al. The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(2):140-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.2.202057
34. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevarenia. 2-e izd. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian)].
35. Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99-107. DOI:10.2174/1573401311309020004
36. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:316. DOI:10.1186/1471-2180-10-316
37. Singh TP, Natraj BH. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(4):479-98. DOI:10.1080/1040841X.2021.1902940
38. Moeinian M, Ghasemi-Niri SF, Mozaffari S, et al. Beneficial effect of butyrate, Lactobacillus casei and L-carnitine combination in preference to each in experimental colitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10876-85. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10876
39. Ojo BA, O'Hara C, Wu L, et al. Wheat Germ Supplementation Increases Lactobacillaceae and Promotes an Anti-inflammatory Gut Milieu in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat, High-Sucrose Diet. *J Nutr.* 2019;149(7):1107-15. DOI:10.1093/jn/nxz061
40. Meng D, Sommella E, Salviati E, et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by Bifidobacterium longum subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 2020;88(2):209-17. DOI:10.1038/s41390-019-0740-x
41. Alvarez CS, Badia J, Bosch M, et al. Outer Membrane Vesicles and Soluble Factors Released by Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 and Commensal ECOR63 Enhance Barrier Function by Regulating Expression of Tight Junction Proteins in Intestinal Epithelial Cells. *Front Microbiol.* 2016;7:1981. DOI:10.3389/fmicb.2016.01981
42. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53(11):1617-23. DOI:10.1136/gut.2003.037747
43. Howarth GS, Wang H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients.* 2013;5(1):58-81. DOI:10.3390/nu5010058
44. Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6729. DOI:10.3390/ijms22136729
45. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. DOI:10.3390/foods8030092
46. Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e982426. DOI:10.4161/21688370.2014.982426
47. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. DOI:10.1186/s12929-018-0493-6
48. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, et al. Berberine as a Potential Anticancer Agent: A Comprehensive Review. *Molecules.* 2021;26(23):7368. DOI:10.3390/molecules26237368
49. Zhou X, Ren M, Yang J, et al. Curcumin Improves Epithelial Barrier Integrity of Caco-2 Monolayers by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Subsequent Apoptosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;2021:5570796. DOI:10.1155/2021/5570796
50. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54(2):184-92. DOI:10.1080/10409238.2019.1611734
51. Yeung CY, Chiang Chiau JS, Cheng ML, et al. Effects of Vitamin D-Deficient Diet on Intestinal Epithelial Integrity and Zonulin Expression in a C57BL/6 Mouse Model. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:649818. DOI:10.3389/fmed.2021.649818
52. Saeedi BJ, Kao DJ, Kitzenberg DA, et al. HIF-dependent regulation of claudin-1 is central to intestinal epithelial tight junction integrity. *Mol Biol Cell.* 2015;26(12):2252-62. DOI:10.1091/mbc.E14-07-1194
53. Wang HB, Wang PY, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3126-35. DOI:10.1007/s10620-012-2259-4
54. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-53.e21. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.043
55. Balasubramanian K, Kumar S, Singh RR, et al. Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2009;27(1):79-86. DOI:10.1016/j.mri.2008.05.014
56. Wang J, Ji H, Wang S, et al. Probiotic Lactobacillus plantarum Promotes Intestinal Barrier Function by Strengthening the Epithelium and Modulating Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1953. DOI:10.3389/fmicb.2018.01953
57. Wu W, Wang S, Liu Q, et al. Metformin Protects against LPS-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Activating AMPK Pathway. *Mol Pharm.* 2018;15(8):3272-84. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00332
58. Deng J, Zeng L, Lai X, et al. Metformin protects against intestinal barrier dysfunction via AMPK α 1-dependent inhibition of JNK signalling activation. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):546-57. DOI:10.1111/jcmm.13342
59. Zhou HY, Zhu H, Yao XM, et al. Metformin regulates tight junction of intestinal epithelial cells via MLCK-MLC signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(22):5239-46. DOI:10.26355/eurev_201711_13847
60. Sun EW, Martin AM, Wattchow DA, et al. Metformin Triggers PYY Secretion in Human Gut Mucosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2668-74. DOI:10.1210/je.2018-02460
61. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8216-22. DOI:10.3892/mmr.2017.7647
62. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
63. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
64. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):940-56 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):940-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201523

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Оценка ангиоархитектоники печени при вирусных гепатитах методом контраст-усиленного ультразвукового исследования

А.О. Буеверов¹, А.В. Борсуков², А.В. Тиханкова^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Аннотация

Цель. Определить диагностическую и прогностическую ценность контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) в оценке ангиоархитектоники печени у пациентов с вирусными поражениями.

Материалы и методы. На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска в 2018–2019 гг. обследованы 120 человек с хроническими вирусными гепатитами и 35 человек – с неизменной паренхимой печени в качестве контрольной группы. Всем пациентам проведено КУУЗИ печени с 1,0 мл контрастного препарата и последующей оценкой качественных и количественных параметров контрастирования.

Результаты. При статистической обработке данных выявлено, что наибольшей диагностической и прогностической значимостью обладают значения разницы количественных показателей в проксимальных и дистальных зонах, транзит контрастного препарата из артериального русла в венозное, а также изменения качественных параметров.

Заключение. КУУЗИ – неинвазивный метод ранней диагностики изменения ангиоархитектоники печени, в том числе и при вирусных гепатитах, позволяющий оценить степень поражения паренхимы и на основании этого дать прогноз дальнейшему течению заболевания в формате комплексного клинико-лабораторного обследования.

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, контрастный препарат, количественные параметры, качественные параметры, артериальная фаза, портальная фаза, поздняя венозная фаза, хронические вирусные гепатиты

Для цитирования: Буеверов А.О., Борсуков А.В., Тиханкова А.В. Оценка ангиоархитектоники печени при вирусных гепатитах методом контраст-усиленного ультразвукового исследования. Терапевтический архив. 2024;96(2):91–96. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202580

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the vascular structure of the liver in viral hepatitis by contrast-enhanced ultrasound

Alexey O. Bueverov¹, Alexey V. Borsukov², Anna V. Tikhankova^{✉1}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract

Aim. To determine the diagnostic and prognostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessment of the vascular structure of the liver in patients with chronic viral hepatitis.

Materials and methods. Based on Clinical hospital №1 in Smolensk from 2018 to 2019 120 people with chronic viral hepatitis and 35 people with unchanged liver parenchyma as a control group were included in the study. All patients were examined by CEUS with 1,0 ml of contrast agent with subsequent evaluation of qualitative and quantitative parameters.

Results. In statistical data processing it was found that the differences in quantitative parameters in the proximal and distal areas, contrast agent transit time from the arterial vascular bed to the venous one, as well as changes in the quality parameters have the most predictive value in the diagnosis of liver parenchyma lesion.

Conclusion. CEUS is a non-invasive method for early diagnosis of changes in the vascular structure of the liver, including viral hepatitis, allowing to estimate the degree of parenchyma damage and on this basis to predict the further course of the disease in the format of a complex clinical-laboratory study.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, contrast agent, quantitative parameters, qualitative parameters, arterial phase, portal venous phase, late phase, chronic viral hepatitis

For citation: Bueverov AO, Borsukov AV, Tikhankova AV. Assessment of the vascular structure of the liver in viral hepatitis by contrast-enhanced ultrasound. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):91–96. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202580

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тиханкова Анна Витальевна** – канд. мед. наук, врач
УЗД Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: annatikh67@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8037-9660

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф.
медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической
терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-5041-3466

Борсуков Алексей Васильевич – д-р мед. наук, проф.,
дир. Проблемной научно-исследовательской лаборатории
«Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»
ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-4047-7252

✉ **Anna V. Tikhankova.** E-mail: annatikh67@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-8037-9660

Alexey O. Bueverov. ORCID: 0000-0002-5041-3466

Alexey V. Borsukov. ORCID: 0000-0003-4047-7252

Введение

При воздействии неблагоприятных факторов – токсинов, вирусных частиц и других на печень происходит изменение паренхимы с деформацией сосудистого русла [1–4]. Одним из методов диагностики сосудистых изменений в печени является ультразвуковое исследование в стандартном серошкальном В-режиме, а также доплерографическое исследование [5, 6]. Однако в данных режимах достоверно возможно оценить кровоток только в магистральных сосудах – портальной вене, печеночной артерии и в некоторых случаях – в сегментарных ветвях, при этом визуализация изменений в сосудах более мелкого калибра затруднена [6]. Изучение сосудистой системы печени при различной патологии вносит существенный вклад в понимание морфологических изменений паренхимы, поскольку в ходе патологической трансформации по мере возникновения очагов фиброза, воспаления или некроза меняется сосудистый рисунок с нарушением характера кровотока [3, 7].

Одним из диагностических методов, позволяющих на ранних этапах судить о состоянии паренхимы печени комплексно, является контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ), при котором для усиления визуализации используются ультразвуковые контрастные препараты [8–10]. Их размеры сопоставимы с эритроцитами, что дает возможность контрастировать сосуды и крупного калибра, и капиллярного русла, не вызывая при этом таких осложнений, как тромбоэмболия [11, 12]. В результате того, что печень имеет два источника кровоснабжения – через печеночную артерию (25%) и воротную вену (75%), микропузырьки поступают двумя путями, позволяя судить о состоянии ангиоархитектоники более детально путем оценки времени поступления и выведения контрастного препарата, а также характера его распределения, симметричности и однородности [3].

Цель работы – определение диагностической и прогностической ценности КУУЗИ в оценке ангиоархитектоники печени у пациентов с вирусными поражениями.

Материалы и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска в 2018–2019 гг. обследованы 120 человек с хроническими вирусными гепатитами и 35 человек – с неизменной паренхимой печени в качестве контрольной группы.

Пациенты основной группы разделены на 2 подгруппы в соответствии с нозологией:

- 1) пациенты с хроническим вирусным гепатитом В ($n=50$);
- 2) пациенты с хроническим вирусным гепатитом С ($n=70$).

Критериями включения в основную группу служили:

- верифицированный диагноз хронического вирусного гепатита В или С, наличие в течение 6 мес положительных результатов на наличие в крови вируса гепатита В или С по данным качественного метода – полимеразной цепной реакции, определение вирусной нагрузки и генотипа вируса в случае хронического вирусного гепатита С количественными методами;
- отсутствие ранее противовирусной терапии;
- возраст старше 18 лет;
- информированное добровольное согласие на обследование.

В контрольную группу ($n=35$) вошли пациенты с такими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, как хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический некалькулезный холецистит.

Данные о распределении пациентов по полу и возрасту по группам представлены в **табл. 1**.

Всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами С и В ($n=120$), как и пациентам контрольной группы ($n=35$), проведено КУУЗИ на ультразвуковом аппарате экспертного класса Hitachi Preirus конвексным датчиком (3,5 МГц) с использованием контрастного препарата II поколения, разрешенного к использованию в Российской Федерации, – SonoVue (Bracco Suisse S.A., Швейцария). Для предотвращения преждевременного разрушения и увеличения времени исследования устанавливали значения механического индекса для В-режима – 0,04, для режима Contrast – 0,06; 1,0 мл раствора гексафторида серы и 0,9% изотонического раствора хлорида натрия вводили в крупную периферическую вену, прежде всего в *v. ulnaris sinistra*, через 2-портовый периферический катетер диаметром G19-20. Во время исследования проводили запись контрастирования с непосредственной оценкой качественных параметров и анализом количественных параметров путем построения кривых накопления контрастного препарата в проксимальных и дистальных зонах в специализированной программе на ультразвуковом аппарате (**рис. 1**).

Оценивались такие количественные параметры, как:

- начало артериальной фазы – ТОА, с;
- время достижения максимальной интенсивности контрастирования – ТТР, с;
- максимальная интенсивность контрастирования – PI, дБ;
- период полувыведения контрастного препарата – НТWo, с;
- транзит печеночная артерия – печеночные вены, с;
- транзит воротная вена – печеночные вены, с.

Далее вычислялась разница (Δ) данных показателей в проксимальных и дистальных зонах по формуле $\Delta =$ (пара-

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов
Table 1. General clinical characteristics of patients

Группы	Мужчины		Женщины		Всего		Средний возраст
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хронический гепатит В	30	33	20	31,3	50	32,3	49,5±1,22
Хронический гепатит С	39	42,9	31	48,4	70	45,2	51,2±1,51
Неизменная паренхима печени	22	24,1	13	20,3	35	22,5	56,8±1,43
Всего	91	58,7	64	41,3	155	100	52,5±1,39

Примечание. $p \leq 0,05$.

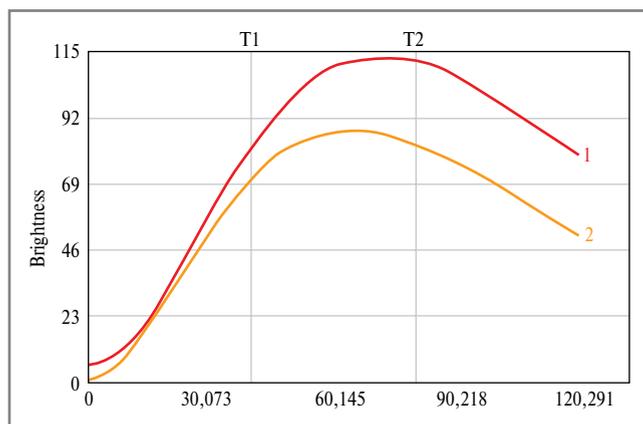


Рис. 1. Кривые накопления контрастного препарата: красная линия – проксимальная зона, желтая линия – дистальные зоны.

Примечание. Здесь и далее на рис. 2: ось ординат – яркость, дБ; ось абсцисс – время, с.

Fig. 1. Time intensity curves: red line – proximal zone, yellow line – distal zones.

Таблица 2. Сравнительная характеристика инвазивных и неинвазивных методов в диагностике состояния паренхимы печени с расчетом *r* – коэффициента корреляции Пирсона [15]

Table 2. Comparative characteristics of invasive and non-invasive methods in the diagnosis of liver parenchyma using the Pearson correlation coefficient [15]

Группы	Биопсия (инвазивный референтный метод)	Эластография (неинвазивный референтный метод)	КУУЗИ
Основная группа	0,98	0,93	0,91
Контрольная группа	–	0,90	0,88

метр в проксимальной зоне - параметр в дистальных зонах)/параметр в проксимальной зоне ×100%.

Для анализа качественных параметров разработана стандартизированная программа, где в артериальную фазу оценивали такие параметры, как деформация сосудистого рисунка, симметричность накопления контрастного препарата, в портальную и позднюю венозную фазу – снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования, мм от края Глиссоновой капсулы, наличие и количество очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата. Каждому параметру присваивали баллы от 1 (норма) до 5 (цирроз). При этом сумма баллов 6–11 соответствовала стадии фиброза F0, а 26–30 – F4 (цирроз) [13, 14].

В качестве референтного метода выполнена пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем в 39,2% случаев (табл. 2). При невозможности проведения биопсии (наличие абсолютных и относительных противопоказаний, отсутствие информированного согласия) в качестве референтного метода использовалась эластография сдвиговых волн (2DSWE).

Таблица 3. Количественные параметры КУУЗИ пациентов контрольной группы [в формате *M (SD)*]

Table 3. Quantitative parameters in the control group [in the format *M (SD)*]

Количественные параметры	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i> *
TOA prox	11±3,2	17±2,3	>0,01
TOA dist	14±2,1	19±3,7	>0,01
Δ TOA	12±5	8±2	≤0,01
TTP prox	82±9,3	90±8,9	>0,01
TTP dist	78±13,1	100±11,5	>0,01
Δ TTP	16±6,2	13±3,1	≤0,01
PI prox	55±7,4	70±10,2	>0,01
PI dist	49±9,2	50±15,1	>0,01
Δ PI	18±10,5	15±4,8	≤0,01
HTWo prox	193±28,4	180±21,1	>0,01
HTWo dist	257±37,1	220±25,4	>0,01
Δ HTW	20±9,1	18±4,2	≤0,01
Транзит ПА-ПВ	8±1,2	10±2,5	≤0,01
Транзит ВВ-ПВ	6±0,5	7±1,6	≤0,01

Примечание. *M* – среднее арифметическое, *SD* – стандартное отклонение, *p* – уровень значимости, ПА – печеночная артерия, ПВ – печеночные вены, ВВ – воротная вена; *статистически значимые различия при *p*≤0,01.

Таблица 4. Балльная оценка качественных параметров КУУЗИ по группам

Table 4. Score assessment of the quality parameters by group

Сумма баллов	Основная группа, %	Контрольная группа, %
6–10 (F0)	–	29
11–15 (F1)	17	36
16–20 (F2)	20	24
21–25 (F3)	37	11
26–30 (F4)	26	–

Результаты

При проведении КУУЗИ печени у пациентов основной и контрольной групп получены следующие количественные параметры КУУЗИ (табл. 3).

При построении кривых накопления контрастного препарата в проксимальных и дистальных зонах у пациентов основной группы получены графики, отражающие значительную разницу показателей количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах (рис. 2).

При оценке качественных параметров КУУЗИ наблюдались наибольшие изменения таких параметров, как симметричность накопления контрастного препарата (71%) в артериальную фазу, неоднородность контрастирования (64%) и снижение общей интенсивности контрастирования (59%) в портальную и позднюю венозную фазы (рис. 3).

Распределение баллов оценки качественных параметров представлено в табл. 4.

При сопоставлении изменений печени по данным биопсии и эластографии сдвиговых волн (2DSWE) с пара-

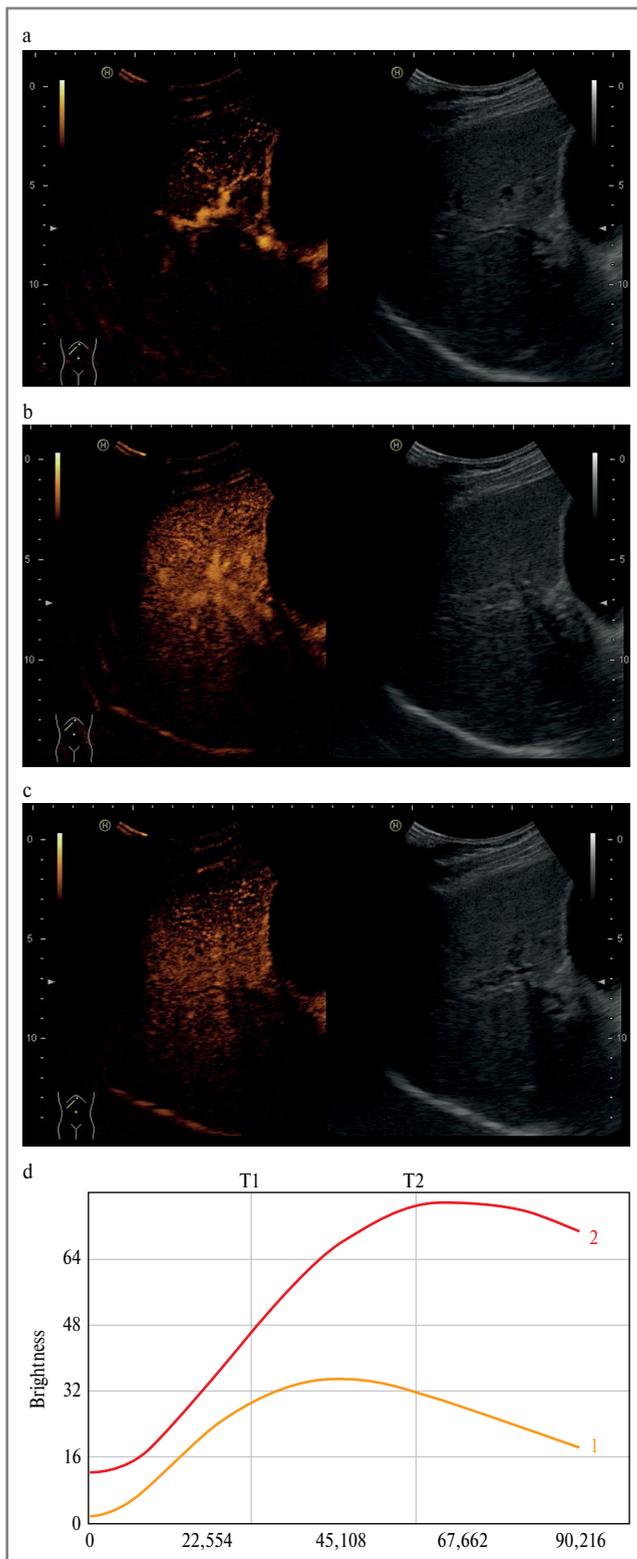


Рис. 2. КУУЗИ печени пациентов основной группы:
 а – артериальная фаза; б – портальная фаза; с – поздняя венозная фаза; d – кривые накопления контрастного препарата: красная линия – проксимальная зона, желтая линия – дистальные зоны.

Fig. 2. Contrast-enhanced ultrasound in the main group:
 a – arterial phase; b – portal phase; c – late venous phase; d – time intensity curves: red line – proximal zone, yellow line – distal zones.

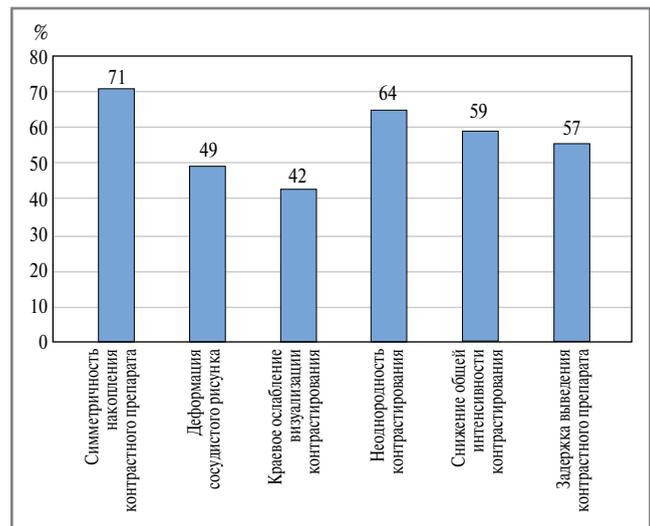


Рис. 3. Изменения качественных параметров КУУЗИ.

Fig. 3. Changes in the quality parameters.

метрами КУУЗИ печени при помощи ROC-анализа с расчетом площади под кривой, стандартной ошибки и порогов отсечения в виде 95% доверительного интервала выявлено, что наибольшую прогностическую значимость в диагностике степени поражения паренхимы имеют значения разницы количественных параметров (Δ) в проксимальных и дистальных зонах, транзит «печеночная артерия – печеночные вены», транзит «воротная вена – печеночные вены», а также качественные параметры как в контрольной группе, так и в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Обсуждение

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов с диффузными заболеваниями печени [16]. При этом ведущую роль в формировании данной патологии играет хроническая инфекция, обусловленная вирусными гепатитами В и С [16, 17]. Патоморфологические изменения, происходящие в печеночной ткани по мере развития фиброза и цирроза, затрагивают не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло [3, 7]. Таким образом, изменения сосудистого русла как в проксимальных, так и в дистальных участках паренхимы относятся к числу патогенетически значимых и способствуют оценке состояния печени комплексно с возможностью дальнейшего прогнозирования течения заболевания.

Несмотря на то, что до недавнего времени биопсия оставалась «золотым стандартом» в диагностике патологии печени, в стандартных алгоритмах обследования пациентов с диффузными заболеваниями печени, прежде всего вирусными гепатитами, значительное внимание уделяют неинвазивной диагностике [18–20]. Таким образом, актуальным остается поиск эффективного и неинвазивного метода на ранних этапах развития заболеваний. Поэтому целью нашего исследования явилось определение диагностической и прогностической ценности КУУЗИ печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Перспективность использования КУУЗИ заключается в том, что в отличие от биопсии и эластографии имеется возможность оценки печени комплексно, а не только ограниченного участка. Также КУУЗИ обладает целым рядом достоинств: неинва-

живность, простота в использовании, возможность повторного введения контрастного препарата в случае неясной диагностической картины, отсутствие аллергических реакций и неблагоприятных воздействий на пациента, в том числе на функцию почек [8–12, 21, 22].

Обобщив полученные данные, мы сделали вывод о наибольшей диагностической и прогностической ценности показателей разницы количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах, а не отдельных количественных параметров, что может быть связано с достаточно высокой вариабельностью характера кровотока в печени у каждого конкретного пациента, затрудняющей оценку степени поражения только по какому-то одному количественному параметру. Кроме того, показатели разницы количественных параметров позволяют оценить характер микроциркуляции одновременно как в проксимальных, так и в дистальных зонах, а также косвенно судить о состоянии паренхимы между этими зонами, где могут формироваться очаги некроза, воспаления и фиброза, затрудняющие отток крови к периферии по сегментарным и внутрисегментарным сосудам. С этими же причинами связаны и значительные изменения качественных параметров по мере увеличения степени поражения паренхимы. Также по мере развития цирроза увеличивается количество артерио-венозных анастомозов, приводящих к ускорению поступления крови из артериального русла в венозное, что подтверждается в виде укорочения времени транзита контрастного препарата.

Заключение

КУУЗИ представляет собой перспективный метод неинвазивной диагностики состояния паренхимы печени на раннем этапе развития диффузных заболеваний, который дает возможность оценить декомпенсацию хронических вирусных гепатитов путем оценки качественных и количе-

ственных параметров контрастирования в сочетании с основными методами диагностического алгоритма. КУУЗИ позволяет повысить диагностическую ценность ультразвукового метода исследования при диффузных заболеваниях печени. Данный способ диагностики простой в использовании, безопасный и достаточно информативный.

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.

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.

Список сокращений

КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
 NTW₀ – период полувыведения контрастного препарата
 PI – максимальная интенсивность контрастирования

ТОА – начало артериальной фазы
 ТТР – время достижения максимальной интенсивности контрастирования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека. В 4 т. Т. 2. 7-е изд., перераб. М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2009 [Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR, Sinel'nikov AY. Atlas anatomii cheloveka. V 4 t. T. 2. 7-e izd., pererab. Moscow: RIA "Novaya volna": Izdatel' Umerenkov, 2009 (in Russian)].
2. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology: principles and practice: 2nd edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; p. 391-410; 691-749.
3. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. М. БИНОМ, 3-е изд., испр., 2019; с. 160-2 [Henderson DzhM. Patofiziologiya organov pishchevarenii. Per. s angl. Moscow: BINOM, 3-e izd., ispr., 2019; p. 160-2 (in Russian)].
4. HCV-инфекция: монография. Под ред. В.М. Цыркунова. Минск: Асар, 2012; с. 69-91 [HCV-infekciia: monografiia. Pod red. VM Cyrkunova. Minsk: Asar, 2012; p. 69-91 (in Russian)].
5. Шмитт Г. Дифференциальная диагностика при ультразвуковых исследованиях. Пер. с англ.; под общей ред. акад. РАМН, проф. В.А. Сандрикова. М.: МЕДпресс-информ, 2014; с. 116-36 [Shmidt G. Differentsial'naia diagnostika pri ul'trazvukovykh issledovaniakh. Per. s angl.; pod obshchei red. akad. RAMN, prof. VA Sandrikova. Moscow: MEDpress-inform, 2014; p. 116-36 (in Russian)].
6. Камалов Ю.Р. Абдоминальное ультразвуковое исследование при синдроме портальной гипертензии. М.: СТРОМ, 2019; с. 45 [Kamalov YuR. Abdominal'noe ul'trazvukovoe issledovanie pri sindrome portal'noi gipertenzii. Moscow: STROM, 2019; p. 45 (in Russian)].
7. Шифф Ю.Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. Под ред. М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. Пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина и др. Серия «Болезни печени по Шиффу». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 135-47 [Shiff Yu.R. Virusnye gepatity i kholesticheskie zabolevaniia. Pod red. MF Sorrel, US Meddrei. Per. s angl. pod red. VT Ivashkina i dr. Serii "Bolezni pecheni po Shiffu". Moscow: GEOTAR-Media; 2010; p. 135-47 (in Russian)].
8. Cosgrove DO. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(12):2146. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011
9. Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall in Med.* 2020;41:562-85. DOI:10.1055/a-1177-0530
10. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(2):187-210. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002

11. Weskott HP. Contrast-enhanced ultrasound. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2014; p. 16-34.
12. Сенча А.Н., Моргунов М.С., Патрунов Ю.Н., и др. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М, 2015; с. 14-31 [Sencha AN, Morgunov MS, Patrunicov JuN, et al. Ul'trazvukovoe issledovanie s ispol'zovaniem kontrastnykh preparatov. Moscow: Vidar-M, 2015; p. 14-31 (in Russian)].
13. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. *Доктор.Ру.* 2019;8(163):28-34 [Borsukov AV, Bueverov AO, Tikhankova AV. Semiquantative Estimation of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination in Chronic Viral Hepatitis. *Doctor.Ru.* 2019;8(163):28-34 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-163-8-28-34
14. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени. *Медицинский алфавит.* 2019;3(404):26-30 [Borsukov AV, Bueverov AO, Tikhankova AV. Vozmozhnosti kontrast-usilenogo ul'trazvukovogo issledovaniia v diagnostike tsirroza pecheni. *Meditsinskii alfavit.* 2019;3(404):26-30 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-3-29(404)-26-30
15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие для вузов. Пер. с англ., под ред. В.П. Леонова, издание 3-е, перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 64-5 [Petri A, Sabin C. Nagliadnaia meditsinskaia statistika. Uchebnoie posobiie dlia vuzov. Per. s angl., pod red. VP Leonova, izdaniie 3-ye, pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 64-5 (in Russian)].
16. Буеверов А.О., Богомоллов П.О. Гепатит В и иммуносупрессивная терапия. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. *Научно-практический журнал для клиницистов.* 2013;3:3-9 [Bueverov AO, Bogomolov PO. Gepatit V i immunosupressivnaia terapiia. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. *Nauchno-prakticheskii zhurnal dlia klinitsistov.* 2013;3:3-9 (in Russian)].
17. Богомоллов П.О., Буеверов А.О., Воронкова Н.В. Обратимость вирусного цирроза печени (клиническое наблюдение). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;4:15-8 [Bogomolov PO, Bueverov AO, Voronkova N. V. Obratimost' virusnogo tsirroza pecheni (klinicheskoe nabludenie). *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013;4:15-8 (in Russian)].
18. Борсуков А.В., Круюковский С.Б., Покусаева В.Н., и др. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Монография. Для последипломной профессиональной подготовки врачей. Смоленск: Смоленская государственная типография, 2011 [Borsukov AV, Kruiyukovskii SB, Pokusaeva VN, et al. Elastografiia v klinicheskoi gepatologii (chastnye voprosy). Monografiia. Dlia poslediplomnoi professional'noi podgotovki vrachei. Smolensk: Smolenskaia gosudarstvennaia tipografiia, 2011 (in Russian)].
19. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 155 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Algoritmy diagnostiki i lecheniia v gepatologii. Moscow: MED press-inform, 2016; p. 155 (in Russian)].
20. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Диагностическое значение комплексной эластографии при диффузных заболеваниях печени: перспективы и возможности. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2016;1(118):33-7 [Morozova TG, Borsukov AV. Diagnosticheskoe znachenie kompleksnoi elastografii pri diffuznykh zabolevaniakh pecheni: perspektivy i vozmozhnosti. *Doktor.Ru. Gastroenterologiya.* 2016;1(118):33-7 (in Russian)].
21. Ridolfi F, Abbattista T, Marini F, et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease.* 2007;39:929-35. DOI:10.1016/j.dld.2007.06.006
22. Рекомендации Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) по безопасному применению контрастных препаратов. Версия 10.0. Под ред. д.м.н., проф. В. Синичина. Пер. рус. версии А. Агеев. 2018 [Rekomendacii Evropeiskogo obshchestva urogenitalnoi radiologii (ESUR) po bezopasnomu primeneniiu kontrastnykh preparatov. Versiia 10.0. Pod red. d.m.n., prof. V. Sinicina. Per. rus. versii A. Ageev. 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2021



OMNIDOCTOR.RU



Экспрессия мотилина и vasoактивного интестинального пептида при дивертикулярной болезни толстой кишки

М.А. Осадчук^{✉1}, Е.Д. Миронова¹, Ю.С. Крылова^{2,3}, П.В. Гуляев¹, Р.А. Ахтямова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Определить роль экспрессии мотилина и vasoактивного интестинального пептида (ВИП) при дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК).

Материалы и методы. Обследованы 45 пациентов с ДБТК. Группу сравнения составили 30 практически здоровых человек. Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, инструментальные (колоноскопия и ультразвуковое исследование брюшной полости), лабораторные (глюкоза крови, холестерин, аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) и иммуноморфологические методы исследования – использование первичных антител к мотилину (PA5-76926, Invitrogen, USA) и VIP (Ab22736, 1:800, Abcam, UK).

Результаты. Для ДБТК характерна клиническая симптоматика, в основном укладывающаяся в проявления функциональных нарушений (запор, боль по ходу ТК, вздутие живота и повышенное газообразование). У пациентов с ДБТК установлено увеличение индекса массы тела, уровня холестерина и глюкозы. У данной категории больных при обследовании часто верифицируются сахарный диабет (40%), артериальная гипертензия (64,4%), желчнокаменная болезнь (44,4%), неалкогольная жировая болезнь печени (55,5%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (60%). В группе пациентов с ДБТК зафиксировано значимое снижение экспрессии ВИП и мотилина в слизистой оболочке ТК по сравнению с группой здоровых (17,31 против 34,67; $p < 0,05$ и 64,42 против 76,50; $p < 0,05$ соответственно).

Заключение. Полученные результаты дают основание сделать вывод о том, что снижение экспрессии ВИП и мотилина в слизистой оболочке сигмовидной кишки сопровождается гипотонией ТК, прямо и опосредованно ведет к нарушению регенерации слизистой оболочки, что приводит к манифестации ДБТК.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, толстая кишка, vasoактивный интестинальный пептид, мотилин

Для цитирования: Осадчук М.А., Миронова Е.Д., Крылова Ю.С., Гуляев П.В., Ахтямова Р.А. Экспрессия мотилина и vasoактивного интестинального пептида при дивертикулярной болезни толстой кишки. Терапевтический архив. 2024;96(2):97–101.

DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202588

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Expression of motilin and vasoactive intestinal peptide in diverticular disease of the colon

Mikhail A. Osadchuk^{✉1}, Ekaterina D. Mironova¹, Iuliia S. Krylova^{2,3}, Pavel V. Gulyaev¹, Regina A. Akhtyamova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To determine the role of the expression of motilin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in diverticular disease of the large intestine (DD).

Materials and methods. Examined 45 patients with DD. The comparison group consisted of 30 practically healthy people. Patients and healthy people were examined according to a single program, including clinical, instrumental (colonoscopy and ultrasound examination of the abdominal cavity and), laboratory (blood glucose, cholesterol, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) and immunomorphological research methods – use of primary antibodies to motilin (PA5-76926, Invitrogen, USA) and VIP (Ab22736, 1:800, Abcam, UK).

Results. For DD, clinical symptoms are characteristic, mainly fit into the manifestations of functional disorders (constipation, pain along the colon, bloating and increased gas formation). In patients with DD, an increase in body mass index, cholesterol and glucose levels was found. In this category of patients, examinations often verify diabetes mellitus (40%), arterial hypertension (64.4%), cholelithiasis (44.4%), non-alcoholic fatty liver disease (55.5%), gastroesophageal reflux disease (60%). In the group of patients with DD, a significant decrease in the expression of VIP and motilin in the mucous membrane of the large intestine was recorded compared with the group of healthy people (17.31 vs 34.67; $p < 0.05$ and 64.42 vs 76.50; $p < 0.05$ respectively).

Conclusion. The obtained results give grounds to conclude that a decrease in the expression of VIP and motilin in the mucosa of the sigmoid colon is accompanied by hypotension of the colon, which directly and indirectly leads to a violation of the regeneration of the mucosa, which leads to the manifestation of DD.

Keywords: diverticular disease, large intestine, vasoactive intestinal peptide, motilin

For citation: Osadchuk MA, Mironova ED, Krylova IuS, Gulyaev PV, Akhtyamova RA. Expression of motilin and vasoactive intestinal peptide in diverticular disease of the colon. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):97–101. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202588

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). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

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

Введение

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК и ТК) занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости среди анатомических изменений ТК, обнаруживаемых во время колоноскопии [1]. Распространенность данного заболевания составляет около 20% среди лиц в возрасте от 40 до 49 лет и достигает 75% в возрасте 80 лет и старше [1]. ДБТК остается ведущим диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и входит в число 20 основных причин среди всех смертей, связанных с патологией ЖКТ. Известно, что в патогенез заболевания вовлечены многочисленные этиологические сопутствующие факторы, к которым относят особенности структуры стенки ТК, недостаточное потребление клетчатки, ожирение, низкую физическую активность, генетическую предрасположенность, изменения в составе микробиоты кишечника, а также снижение моторно-эвакуаторной активности кишечника [1]. Важно отметить, что ДБТК сопровождается дисфункцией нейрогормональной системы и нарушением продукции факторов пролиферации, что повышает риск формирования не только доброкачественных, но и злокачественных новообразований ТК [2, 3]. В связи с этим в последние годы особое значение приобретает изучение роли нейрогормональной системы ТК в этиопатогенезе ДБТК. К важным составляющим ее факторам относятся vasoактивный интестинальный пептид (ВИП) и мотилин. Данные гормоны регулируют различные функции ЖКТ, а их рецепторы расположены во всех отделах пищеварительной системы [4]. Так, ВИП оказывает множественные плеiotропные воздействия на функционирование нейрональных, эпителиальных и эндокринных клеток, которые регулируют секрецию ионов, абсорбцию, перистальтику кишечника, гликемический профиль, канцерогенез, противовоспалительный ответ и иммунную регуляцию, воздействуя на рецепторы, которые располагаются на протяжении всей пищеварительной трубки, в том числе и в ТК [4]. Именно нарушение продукции ВИП может выступать одним из значимых нейрогормональных факторов, отвечающих за развитие ДБТК, с одной стороны. С другой стороны, весомый вклад в патогенез ДБТК может вносить важный регулятор моторики ЖКТ – мотилин, который представляет собой циркулирующий пептид пищеварительной системы. Данный гормон опосредует фазу III межпищеварительного мигрирующего двигательного комплекса, действие ко-

торого опосредуется рецептором, связанным с G-белком GPR38, называемым рецептором мотилина (MLN-R), экспрессируемого в двенадцатиперстной кишке и ТК человека. Таким образом, особый интерес представляет изучение роли ВИП и мотилина в развитии ДБТК.

Цель исследования – определить роль экспрессии мотилина и ВИП при ДБТК.

Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов с ДБТК (21 мужчина и 24 женщины, средний возраст – $67,2 \pm 7,3$ года). Группу сравнения составили 30 практически здоровых испытуемых (12 мужчин и 18 женщин, средний возраст – $39,4 \pm 6,5$ года). Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические (анамнез и объективный статус), инструментальные (колоноскопию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости), лабораторные (биохимический анализ крови и кал на кальпротектин), морфологические и иммуногистохимические методы диагностики.

Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществляли в соответствии с «Правилами проведения патологоанатомических исследований» [5]. Для иммуногистохимического окрашивания были приготовлены серийные срезы толщиной 4–6 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизином (Menzel). Исследования проводили на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Для верификации экспрессии использовали первичные антитела к мотилину (PA5-76926, Invitrogen, USA) и ВИП (Ab22736, 1:800, Abcam, UK). Полученные микропрепараты сканировали с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope.

Статистический анализ проводили в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовали критерий Шапиро–Уилка. Для числовых переменных были рассчитаны средний показатель и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), 95% ДИ. В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами использовался *t*-критерий Стьюдента. В случаях когда распределение

Информация об авторах / Information about the authors

Миронова Екатерина Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3268-2408

Крылова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. ФГБУ «СПб НИИФ». ORCID: 0000-0002-8698-7904

Гуляев Павел Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7893-7715

Ахтямова Регина Айваровна – студентка V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7748-0845

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

Iuliia S. Krylova. ORCID: 0000-0002-8698-7904

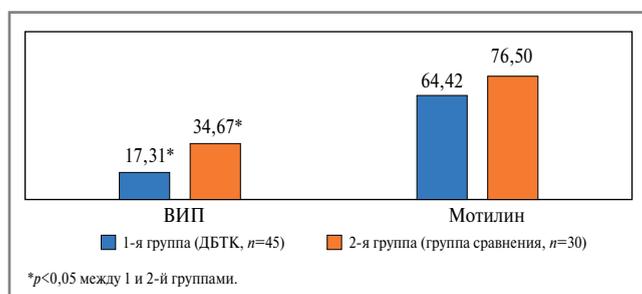
Pavel V. Gulyaev. ORCID: 0000-0001-7893-7715

Regina A. Akhtyamova. ORCID: 0000-0002-7748-0845

Таблица 1. Лабораторные показатели у пациентов с ДБТК**Table 1. Laboratory indicators in subjects with diverticular colon disease**

Показатель, ммоль/л	Группа	$M \pm \sigma$	95% ДИ	p
Холестерин	1-я	5,63±0,88	5,21–6,04	<0,05
	2-я	4,89±0,45	4,68–5,11	
Глюкоза	1-я	6,35±0,82	5,96–6,74	
	2-я	4,77±0,41	4,58–4,97	
Аланинами- нотрансфе- раза	1-я	29,92±12,22	27,71–32,13	
	2-я	24,7±4,35	23,08–26,33	
Аспаратами- нотрансфе- раза	1-я	31,42±9,48	29,71–33,14	
	2-я	25,94±5,25	23,97–27,9	

Примечание: 1-я группа (n=45) – пациенты с ДБТК; 2-я группа (n=30) – группа сравнения.

**Рис. 1. Экспрессия (S%) ВИП и мотилина в слизистой оболочке ТК.****Fig. 1. Expression (S%) of vasoactive intestinal peptide and motilin in the mucous membrane of the colon.**

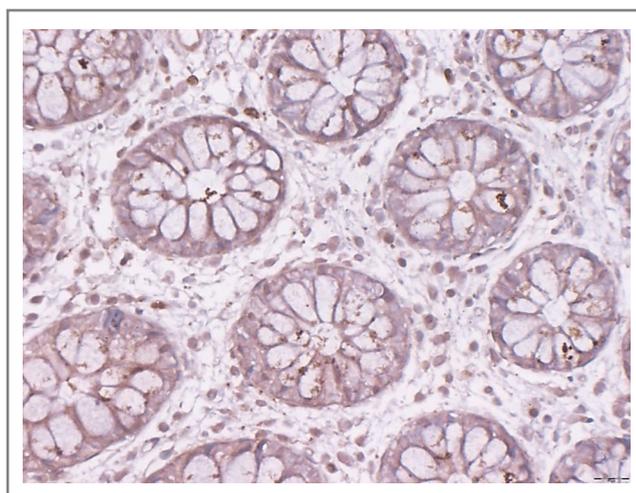
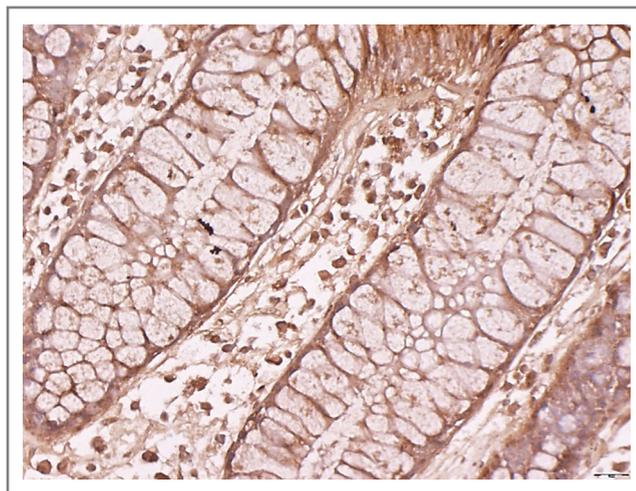
хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовался метод непараметрического анализа – *U*-критерий Манна–Уитни. Для проведения статистического анализа применяли программу SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Анализ клинических проявлений у пациентов с ДБТК позволил прийти к заключению о том, что имеющаяся симптоматика в основном соответствует классической картине данной патологии. Пациенты с ДБТК жаловались на запор (80%), болезненность при пальпации по ходу ТК (84,4%), чувство неполного опорожнения (53,3%), боли по ходу кишечника, связанные с дефекацией (60%), и метеоризм (73,3%).

Статистический анализ лабораторных данных показал, что пациенты с ДБТК имеют более высокие уровни холестерина и глюкозы в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения (для всех $p < 0,05$); табл. 1.

У лиц с ДБТК более высокий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с группой здоровых пациентов (31,1±2,32 против 26,6±2,85; $p < 0,05$). Оценка сопутствующей патологии показала, что у лиц с ДБТК довольно часто диагностировали сахарный диабет (40%), артериальную гипертензию (64,4%), желчнокаменную болезнь (44,4%), неалкогольную жировую болезнь печени – НАЖБП (55,5%), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь – ГЭРБ (60%).

**Рис. 2. Относительная площадь экспрессии ВИП 17,59% у пациента с ДБТК. Ув. 40.****Fig. 2. The relative expression area of the vasoactive intestinal peptide is 17.59% in a patient with diverticular colon disease. $\times 40$.****Рис. 3. Относительная площадь экспрессии мотилина 65,57% у пациента с ДБТК. Ув. 40.****Fig. 3. The relative expression area of motilin is 65.57% in a patient with diverticular colon disease. $\times 40$.**

Результаты иммуногистохимического исследования у пациентов с ДБТК свидетельствуют о снижении экспрессии ВИП и мотилина по сравнению со здоровыми пациентами (17,31 против 34,67; $p < 0,05$ и 64,42 против 76,50; $p < 0,05$ соответственно); рис. 1–3.

Обсуждение

Несмотря на широкое распространение и достаточно высокую заболеваемость ДБТК среди населения, ее патогенез до конца не изучен. В связи с этим особую научную ценность приобретает определение путей стимуляции экспрессии ВИП и мотилина в слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с ДБТК, что может быть одним из важных факторов предупреждения развития данной патологии, поскольку эти пептиды обеспечивают регулирование ЖКТ и других систем человеческого организма.

Настоящее исследование дает основание высказать предположение о том, что нарушенная моторная функция кишечника является одним из ведущих факторов развития ДБТК. В проведенном исследовании у пациентов с ДБТК клиническая картина проявлялась преимущественно запором. Вероятно, данная ассоциация напрямую связана со снижением экспрессии ВИП и мотилина, что сопровождается формированием гипотонуса ТК. Так, ВИП обладает миорелаксирующим эффектом на гладкие мышцы ЖКТ в результате активации вазоактивного интестинального полипептидного рецептора 2 (VPAC2) и соединения-1, активирующего прокаспазу (PAC1) [4], что обуславливает снижение перистальтики кишечника при уменьшенной продукции ВИП. В то же время ТК обладает высокой чувствительностью к мотилину, который выступает регулятором перистальтики органов пищеварения, а уменьшение его продукции способствует развитию запоров. Исследования показали, что именно сниженная моторная функция ТК, которая часто сопровождается течением ДБТК, может вызывать патологические паттерны кишечных сокращений, приводящие к зонам высокого давления и последующему формированию грыж слизистого/подслизистого слоя через предварительно сформированные *loci minoris resistentiae* (место наименьшего сопротивления). Однако неизвестно, происходят ли кишечные нервно-мышечные изменения последовательно до образования дивертикулов ТК или являются вторичными по отношению к воспалительным явлениям во время и после эпизодов дивертикулита.

Известно, что слизистая оболочка ЖКТ является крупнейшей иммунной системой в организме, которая регулируется нейрогуморальными пептидами. Так, ВИП обладает противовоспалительным эффектом, поддерживает иммунологическую толерантность и гомеостаз в кишечнике, а верифицированное нами снижение экспрессии при ДБТК может вносить существенный вклад как в развитие, так и в формирование осложнений данного заболевания. В иммунных клетках вазоактивный интестинальный полипептидный рецептор 1 (VPAC1) экспрессируется на Т-клетках, макрофагах, нейтрофилах, дендритных и тучных клетках [4]. Исследования свидетельствуют о том, что сильные противовоспалительные эффекты ВИП могут быть результатом подавления количества провоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6 и 12, оксид азота и хемокины [4], увеличения выработки регуляторных Т-клеток, а также сдвига дифференцировки Т-хелперов 1 на Т-хелперы 2 [4]. Интересен тот факт, что ВИП обладает пролиферативным действием [6], ассоциированным с увеличением экспрессии мРНК моноклональных антител Ki-67 (MKI-67) и кластера гистонов 3, что сопровождается течением ДБТК [2, 3]. В то же время при воспалительных заболеваниях кишечника и внутрипросветном растяжении его стенки происходит подавление и снижение продукции рецепторов мотилина. Эти данные дают основание предположить наличие сложных патогенетических механизмов, связывающих воспалительный процесс в ТК с экспрессией ВИП и мотилина, что требует проведения дополнительных исследований.

Представленные в литературе результаты исследований показали, что сниженная перистальтика кишечника сопровождается увеличением времени кишечного транзита и стимулированием реабсорбции кишечного холестерина с последующим повышением его уровня в плазме крови [7, 8], что согласуется с полученными результатами настоящего исследования. В ряде исследований подтверждена выявленная связь между ИМТ и ДБТК и установлено,

что ИМТ, окружность талии и соотношение талии и бедер значительно повышают риск развития ДБТК и ее осложнений [9]. Ткань висцерального жира обладает множеством функций, связывающих эндокринную и иммунную системы, с последующей секрецией цитокинов, которые могут играть ключевую роль в патогенезе ДБТК [9], с одной стороны. С другой стороны, значимую роль в регулировании аппетита и формировании чувства насыщения занимает ВИП, контролируя высвобождение анорексигенного глюкагоноподобного пептида-1 и панкреатического полипептида, которые в конечном итоге могут воздействовать на энергетический гомеостаз, массу и состав тела. В экспериментальном исследовании показано, что интрацеребровентрикулярные инъекции ВИП снижают потребление пищи, в то время как ожирение сопровождается уменьшением уровня концентрации ВИП. Низкая экспрессия ВИП ведет к повышению уровня глюкозы, инсулина, лептина, а также к изменению вкусовых предпочтений и увеличению потребления пищи сладкого вкуса. Интересен тот факт, что именно повышенное потребление глюкозы и усиленная секреция инсулина могут выступать одной из причин ингибирования высвобождения мотилина. Тем не менее необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят раскрыть взаимосвязь между секрецией ВИП и мотилина, метаболическим статусом и ДБТК.

Анализ данных настоящего исследования показал, что у пациентов с ДБТК значительно чаще встречалась ГЭРБ [10]. Ранее С. Campbell и соавт. выяснили, что пациенты со сниженной перистальтикой пищевода имеют значительно более высокую частоту и тяжесть ГЭРБ, чем пациенты с нормальной моторикой [11]. Помимо этого, известно, что ГЭРБ ассоциируется со сниженными значениями уровня мотилина [12], а ВИП посредством ингибирования гастрина способен регулировать секрецию желудочного сока. Обнаруженная нами ассоциация между ДБТК с желчнокаменной болезнью и НАЖБП может быть обусловлена высокой распространенностью метаболических нарушений у пациентов с ДБТК, поскольку ранее связь между жировым гепатозом, камнеобразованием и метаболическими нарушениями была подтверждена в многочисленных исследованиях. Вместе с тем длительный транзит пищевого комка по кишечнику может увеличить и риск образования желчных камней за счет усиления образования в просвете кишечника вторичных желчных кислот [7, 8]. У пациентов с холелитиазом отмечается ассоциация между нарушениями перистальтики кишечника и желчного пузыря, которые могут способствовать образованию камней в желчном пузыре [6]. Полученные нами данные находят подтверждение в исследовании J. Sarpon и соавт., где выявлена высокая распространенность камнеобразования в желчном пузыре у пациентов с ДБТК [13], так же как и в исследовании R. Kempinski и соавт. среди 558 пациентов с НАЖБП примерно у 23% верифицирована ДБТК [14].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что на развитие ДБТК влияет снижение экспрессии ВИП и мотилина в слизистой оболочке сигмовидной кишки. ДБТК ассоциирована с увеличением ИМТ, уровнем холестерина, глюкозы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Среди данной категории больных часто верифицируют желчнокаменную болезнь, НАЖБП и ГЭРБ. С этих позиций представляется важным определить роль ВИП и мотилина в возникновении и течении ассоциированных с ДБТК заболеваний пищеварительной системы.

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.

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.

Список сокращений

ВИП – вазоактивный интестинальный пептид
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДБТК – дивертикулярная болезнь толстой кишки
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ТК – толстая кишка
РАС1 – соединение-1, активирующее пролапсу
VPAC1 – вазоактивный интестинальный полипептидный рецептор 1
VPAC2 – вазоактивный интестинальный полипептидный рецептор 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Violi A, Cambiè G, Miraglia C, et al. Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta Biomed.* 2018;89(Suppl. 9):107-12. DOI:10.23750/abm.v89i9-S.7924
- Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Прогнозирование течения дивертикулярной болезни толстого кишечника при ее сочетании с аденоматозными полипами и раком кишечника в контексте клинико-инструментальных данных и экспрессии Ki-67 и α -SMA в слизистой оболочке кишечника. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(4):609-14 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Prediction of the course of diverticular disease in its combination with adenomatous polyps and colorectal cancer in the context of clinical and instrumental data and expression of Ki67 and α -SMA in the intestinal mucosa. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(4):609-14 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2019.14152
- Осадчук М.А., Свистунов А.А., Золотовицкая А.М., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки и ее ассоциация с полипами и колоректальным раком: клинико-инструментальное и иммунофоллогическое исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):52-7 [Osadchuk MA, Svistunov AA, Zolotovickaya AM, et al. Diverticular disease of the colon and its association with polyps and colorectal cancer: A clinical, instrumental and immunomorphological study. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(1):52-7 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15011
- Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: Focus on the gastrointestinal system. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1629. DOI:10.12688/f1000research.18039.1
- О Правилах проведения патологоанатомических исследований. Приказ Минздрава России от 24.03.2016 №179н. Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/71379748/paragraph/1/doclist/1999/1/0/0/O%20правилах%20проведения%20патологоанатомических%20исследований>:1. Ссылка активна на 25.12.2023 [О Правилах проведения патологоанатомических исследований. Приказ Минздрава России от 24.03.2016 №179н. Available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/71379748/paragraph/1/doclist/1999/1/0/0/O%20правилах%20проведения%20патологоанатомических%20исследований>:1. Accessed: 25.12.2023 (in Russian)].
- Khedr MEMS, Abdelmotelb AM, Bedwell TA, et al. Vasoactive intestinal peptide induces proliferation of human hepatocytes. *Cell Prolif.* 2018;51(5):e12482. DOI:10.1111/cpr.12482
- 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)].
- Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д., и др. Роль основных факторов риска и эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, в возникновении желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):194-9 [Svistunov AA, Osadchuk MA, Mironova ED, et al. 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):194-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201370
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):127-34 [Trukhmanov AS, Ivashkina NYu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):127-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000390
- Campbell C, Levine MS, Rubesin SE, et al. Association between esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux on barium studies. *Eur J Radiol.* 2006;59(1):88-92. DOI:10.1016/j.ejrad.2006.02.002
- Deng Y, Pan L, Qian W. Associations between the severity of reflux esophagitis in children and changes in oxidative stress, serum inflammation, vasoactive intestinal peptide and motilin. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3509-13. DOI:10.3892/etm.2019.7978
- Capron JP, Piperaud R, Dupas JL, et al. Evidence for an association between cholelithiasis and diverticular disease of the colon: A case-controlled study. *Dig Dis Sci.* 1981;26(6):523-7. DOI:10.1007/BF01308101
- Kempiński R, Łukawska A, Krzyżanowski F, et al. Clinical outcomes of non-alcoholic fatty liver disease: Polish-case control study. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(12):1615-20. DOI:10.17219/acem/106173

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Активность карбогидраз в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки в норме, при синдроме раздраженного кишечника и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения

Е.А. Кондрашова^{✉1}, Н.И. Белостоцкий², А.И. Парфенов²

¹ООО «Клинический госпиталь на Яузе», Москва, Россия;

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

Аннотация

Диагностика энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) основана на определении активности карбогидраз в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (СО ДПК). Сведения о диагностическом значении карбогидраз в СО подвздошной кишки (ПК) отсутствуют.

Цель. Оценить диагностическое значение активности карбогидраз в СО ДПК и дистального отдела ПК у пациентов с ЭНМП и синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов с ЭНМП, 16 – с СРК и 12 относительно здоровых людей (контрольная группа). Дизайн включал анализ переносимости пищевых продуктов и определение активности сахаразы, глюкоамилазы, мальтазы и лактазы в СО ДПК и ПК по методу Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Сравнение проводили с контрольной группой.

Результаты. У лиц контрольной группы активность карбогидраз в СО ПК не имела статистически достоверных различий при сравнении с показателями активности в СО ДПК. У пациентов группы СРК активность глюкоамилазы и мальтазы в СО ПК была значительно выше, чем в ДПК: глюкоамилазы – в 2,2 раза, мальтазы – в 2 раза. У пациентов с ЭНМП активность глюкоамилазы, мальтазы и сахаразы в СО ПК превышает таковые в ДПК в 5,2, 3,8 и 2 раза соответственно, что свидетельствует о формировании у них компенсаторной реакции по типу адаптационного сдвига, впервые описанного А.М. Уголевым в 1985 г.

Заключение. Исследование активности карбогидраз в СО ПК расширяет сведения о патогенезе ЭНМП и ее дифференциальной диагностике с СРК.

Ключевые слова: карбогидразы, синдром раздраженного кишечника, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, функциональные заболевания кишечника

Для цитирования: Кондрашова Е.А., Белостоцкий Н.И., Парфенов А.И. Активность карбогидраз в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки в норме, при синдроме раздраженного кишечника и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2024;96(2):102–106. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202589

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Carbohydrase activity in proximal and distal segments of small intestine in health, irritated bowel syndrome and enteropathy with membrane digestion disturbance

Elena A. Kondrashova^{✉1}, Nikolai I. Belostotsky², Asfold I. Parfenov²

¹LLC «Yauza Medical Center», Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Diagnostics of enteropathy with membrane digestion disturbance (EMDD) is based on the evaluation of carbohydrase activity in duodenal mucosa (DM). There is no information about diagnostic value of ileum mucosa (IM) carbohydrases.

Aim. Assess the diagnostic value of carbohydrases activity in mucous membrane of duodenum and distal ileum in patients with EMDD and irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods. The study includes 12 patients with EMDD, 16 patients with IBS and 12 relatively healthy persons (control group). Study design included analysis of food tolerance and evaluation of activity of sucrase, glucoamylase, maltase and lactase in mucous membrane of duodenum and ileum based on the method of Dahlquist with N.I. Belostotsky modification. Microsoft Office Excel and Statistica 10.0 were used for statistical evaluation of material. Mann–Whitney criterion was used to evaluate the differences between quantitative parameters. The differences were considered to be significant at $p < 0.05$. Control group was used for comparison.

Results. In control group the carbohydrases activity in duodenum mucosa was not significantly statistically different from the one in IM. In patients of the IBS group, the activity of glucoamylase and maltase in the IM was significantly higher than in the duodenum: glucoamylase by 2.2 times, maltase by 2 times. In patients with EMDD the activity of glucoamylase, maltase and sucrase in IM is higher than in DM by 5.2, 3.8 and 2 times respectively, which signifies the formation of compensatory reaction of adaptive shift, initially described by A.M. Ugolev in 1985.

Conclusion. The evaluation of carbohydrase activity in IM provides more information about pathogenesis of EMDD and its differential diagnosis with IBS.

Keywords: carbohydrase, irritated bowel syndrome, enteropathy with membrane digestion disturbance, functional gut disorders

For citation: Kondrashova EA, Belostotsky NI, Parfenov AI. Carbohydrase activity in proximal and distal segments of small intestine in health, irritated bowel syndrome and enteropathy with membrane digestion disturbance. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(2):102–106. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202589

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондрашова Елена Александровна – врач – гастроэнтеролог-эндоскопист ООО «Клинический госпиталь на Яузе». E-mail: kondrashova@yamed.ru; ORCID: 0009-0004-6754-849X

✉ Elena A. Kondrashova. E-mail: kondrashova@yamed.ru; ORCID: 0009-0004-6754-849X

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) встречается у 10–20% взрослого населения [1]. Этиология СРК остается неизвестной, а в основе патогенеза лежит нарушение висцеральной чувствительности кишечника, обусловленной психоэмоциональными и социальными факторами [2, 3]. В последние годы получены данные о связи клинических проявлений СРК с пищевыми интолерантностями [4] и положительном терапевтическом эффекте диеты со сниженным содержанием короткоцепочечных углеводов и полиолов (low-FODMAP diet; FODMAP – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы) [5].

Согласно нашим данным, причина появления метеоризма, нарушений стула, болей и дискомфорта в животе у более чем 2/3 пациентов с СРК связана с низкой активностью карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки (СО ТК) [6, 7]. Карбогидразы обеспечивают окончательное расщепление полимеров глюкозы (амилопектина, амилозы, гликогена), которые подверглись первичному гидролизу до олиго- и дисахаридов в процессе полостного пищеварения. Снижение активности какого-либо фермента приводит к формированию непереносимости определенного класса продуктов питания, что влечет за собой появление метеоризма, болей в животе и диареи [8]. Еще более убедительно эта связь подтверждается открытием способности цитопротектора ребамина повысить активность кишечных карбогидраз и толерантность к олиго- и дисахаридам [9, 10]. Результатом выполненных нами экспериментальных и клинических исследований стало описание новой нозологической формы заболевания ТК – энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) [11]. На основании полученных сведений об активности карбогидраз СО ТК у пациентов с СРК оказалось, что у многих из них на самом деле формируется ЭНМП.

Диапазоны значений активности дисахаридов щеточной каймы впервые описаны Хоффманом [цит. по: 12]. В отличие от классической методики Далквиста, на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» используется модифицированный метод (модификация доктора медицинских наук Н.И. Белостоцкого), позволяющий оценить величину фонда активности ферментов ТК за счет определения активности в СО, а также в ее надэпителиальном слое [13]. Суть исследования состоит в определении активности лактазы, глюкоамилазы, мальтазы и сахаразы в биоптате, полученном из начального отдела ТК – двенадцатиперстной кишки (ДПК). Между тем изучение активности карбогидраз в других отделах ТК открывает перспективы для дальнейшего клинического изучения ЭНМП.

В 1980-х годах под руководством академика А.М. Уголева проводили экспериментальные работы, показавшие возможность изменения активности ферментов ТК, появившихся при поражении начальных петель тощей кишки [14]. Известно, что у людей активность карбогидраз неравномерно распределена на всем протяжении ТК [15, 16]. Сведений о ферментативной активности подвздошной кишки (ПК) в доступной литературе мы не нашли. Вместе с тем

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов основной группы (СРК и ЭНМП)

Table 1. Clinical characteristics of patients in the main group (irritable bowel syndrome – IBS and enteropathy with impaired membrane digestion – EMDD)

Параметры	Пациенты основной группы (n=28)		
	с пищевой интолерантностью (n=18)	без пищевой интолерантности (n=10)	
Половая принадлежность	Женщины	14	8
	Мужчины	4	2
	18–20	0	0
Возраст, лет	21–30	4	2
	31–40	8	7
	41–50	3	1
	51–60	3	0

эти данные позволили бы расширить наши представления о дифференциальной диагностике ЭНМП с СРК и другими заболеваниями кишечника, а также совершенствовать подходы к лечению данной группы больных.

Цель исследования – оценить диагностическое значение активности карбогидраз в СО ДПК и дистального отдела ПК у пациентов с ЭНМП и СРК.

Материалы и методы

В исследование включены 40 человек, которые были разделены на 3 группы: 12 пациентов с ЭНМП, 16 – с СРК и 12 практически здоровых людей. Дизайн исследования включал анализ переносимости пациентами пищевых продуктов, богатых углеводными соединениями. К ним относятся продукты, содержащие:

- избыток фруктозы (мед, яблоки и манго);
- лактозу (молоко и молочные продукты);
- полиолы, состоящие из сорбита и маннита (авокадо, груши), фруктаны (пшеница, лук и чеснок);
- галактоолигосахариды (бобовые и орехи).

У всех пациентов определяли активность сахаразы, глюкоамилазы, мальтазы и лактазы в СО ДПК и ПК по методу Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого [13].

Число женщин, принявших участие в исследовании, оказалось существенно больше, чем мужчин (78,5% против 21,5%). Преобладали пациенты преимущественно молодого и среднего возраста (табл. 1).

Результаты

Клинически ЭНМП проявляется симптомами, схожими с функциональными заболеваниями кишечника. Пациентов беспокоят боли и дискомфорт в животе, связанные с нарушениями стула (чаще – диарея), повышенное газообразование и урчание в животе. Несмотря на сходство

Информация об авторах / Information about the authors

Белостоцкий Николай Игоревич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. доклинических методов исследования ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4400-1227

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

Nickolai I. Belostotsky. ORCID: 0000-0003-4400-1227

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

Таблица 2. Частота пищевой intolerance у больных
Table 2. Frequency of food intolerance in patients

Группы пациентов	Пациенты	
	с пищевой intolerance (n=18)	без пищевой intolerance (n=10)
ЭНМП (n=12)	12	0
СРК (n=16)	6	10

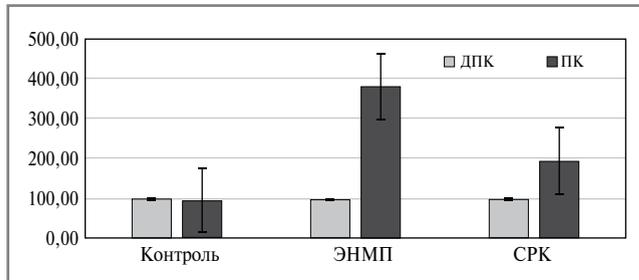


Рис. 1. Активность мальтазы в ПК по отношению к активности в ДПК, принятой за 100%.

Fig. 1. The ileum/duodenum ratio of maltase activity (%).

симптомов с функциональными заболеваниями кишечника, в частности с СРК, при ЭНМП причиной клинических симптомов является плохая переносимость пищевых продуктов. Большая часть пациентов отмечает взаимосвязь симптомов с употреблением определенных пищевых продуктов, чаще всего молока и молочных продуктов, а также фруктов, кондитерских изделий, содержащих углеводы, варенья, соков, реже – жиров и белков [17].

В табл. 2 показана частота пищевой intolerance у пациентов основной группы.

У 18 пациентов из основной группы (n=28) клинически выявлены пищевые intolerance, которые имели приобретенный характер, причем у 17 человек наблюдалась непереносимость более двух продуктов.

Таблица 3. Активность карбогидраз в ДПК и ПК у лиц контрольной группы, больных с СРК и ЭНМП

Table 3. The activity of carbohydrases in the duodenum and ileum in the control group, in patients with IBS and EMDD

Карбогидразы	Сегмент ТК	M±S контроль	Диапазон значений	M±S СРК	Диапазон значений	M±S ЭНМП	Диапазон значений
Глюкоамилаза*	ДПК (1)	776±163	276–1943	590±91	280–1904	164±23	83–309
	ПК (2)	714±121	220–1664	1275±158	190–2357	858±182	228–2020
Мальтаза**	ДПК (1)	2664±317	1257–5031	2118±124	1380–3533	859±76	558–1430
	ПК (2)	2532±438	888–5228	4142±489	1105–6080	3259±596	1140–5510
Сахараза***	ДПК (1)	175±21	87–310	194±33	38–562	69±7	43–121
	ПК (2)	130±27	3–305	191±27	76–490	143±30	28–325
Лактаза****	ДПК (1)	83±17	10–169	84±6,3	4–189	27±6	6–61
	ПК (2)	16±4	5–34	14,4±6,3	1–24	10±3	1–38

*(1) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,0029$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,2994$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,0014$;
 *(2) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,5073$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,0132$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,1033$;
 ***(1) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,0001$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,0887$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}<0,005$;
 ***(2) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,3277$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,0259$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,2676$;
 ****(1) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,0002$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,6480$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,0068$;
 ****(2) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,7680$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,1356$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,2618$;
 *****(1) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,0103$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,9703$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,0104$;
 *****(2) $p_{\text{контроль - ЭНМП}}=0,3186$, $p_{\text{контроль - СРК}}=0,8024$; $p_{\text{ЭНМП - СРК}}=0,6693$.

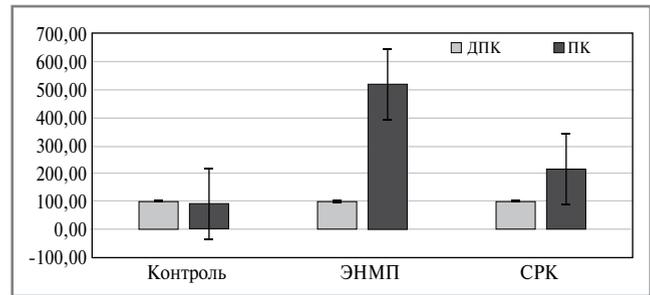


Рис. 2. Активность глюкоамилазы в ПК по отношению к активности в ДПК, принятой за 100%.

Fig. 2. The ileum/duodenum ratio of glucoamylase activity (%).

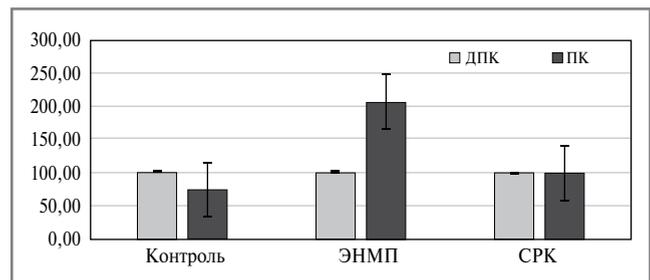


Рис. 3. Активность сахаразы в ПК по отношению к активности в ДПК, принятой за 100%.

Fig. 3. The ileum/duodenum ratio of sucrase activity (%).

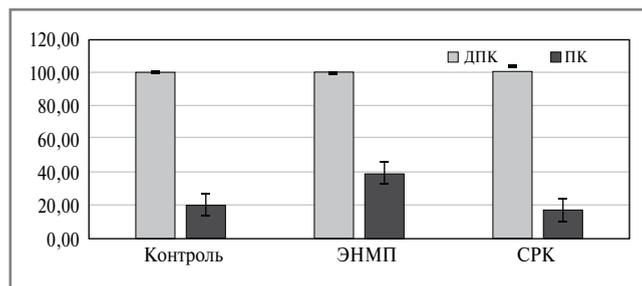
Результаты активности карбогидраз у обследованных больных представлены в табл. 3.

Как можно видеть из представленных данных, прослеживается тенденция к снижению ряда показателей активности кишечных карбогидраз у пациентов с ЭНМП и СРК по сравнению с данными контрольной группы в ДПК.

В табл. 4 и рис. 1–4 показано соотношение активности карбогидраз в ДПК и ПК у лиц контрольной группы и пациентов с СРК и ЭНМП.

Таблица 4. Соотношение активности карбогидраз в ДПК и ПК у контрольных лиц и пациентов с СРК и ЭНМП**Table 4.** The ratio of the activity of carbohydrases in the duodenum and ileum in control subjects and in patients with IBS and EMDD

Параметр		Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
Контроль	ДПК	776±163	2664±317	175±25	83±17
	ПК	714±121	2532±438	130±27	16±4
	<i>p</i>	0,763	0,81	0,2	0,001
СРК	ДПК	590±91	2118±124	194±33	84±6
	ПК	1275±158	4142±489	191±27	14,4±6
	<i>p</i>	0,008	0,0004	0,934	0,002
ЭНМП	ДПК	164±23	859±76	69±7	27±6
	ПК	858±182	3259±59,6	143±30	10±3
	<i>p</i>	0,0014	0,0009	0,03	0,004

**Рис. 4.** Активность лактазы в ПК по отношению к активности в ДПК, принятой за 100%.**Fig. 4.** The ileum/duodenum ratio of lactase activity (%).

Как видно из представленных данных, у всех пациентов с ЭНМП уровень глюкоамилазы, мальтазы и сахаразы в СО ПК выше, чем в ДПК. Так, уровень глюкоамилазы в СО ПК выше в 5,2 раза по сравнению с показателями уровня фермента в ДПК, мальтазы – в 3,8 раза, сахаразы – в 2 раза. Эти данные свидетельствуют о формировании у пациентов

с ЭНМП и СРК компенсаторной реакции по типу адаптационного сдвига в сторону дистальных отделов ТК, впервые описанного А.М. Уголевым в 1985 г. [18].

Что касается уровня лактазы, то эту тенденцию выявить не удалось, ее средние показатели в СО ПК были в 2,7 раза ниже, чем в СО ДПК. Оказалось, что недостаточность лактазы наблюдалась наиболее часто.

Заключение

Распределение ферментативной активности вдоль ТК является приспособительной функцией различных ее отделов, направленной на достижение максимально эффективной ассимиляции пищевых веществ.

Исследование активности карбогидраз СО ПК расширяет возможности дифференциальной диагностики ЭНМП и СРК.

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.

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.

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.

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.

Список сокращений

ДПК – двенадцатиперстная кишка
ПК – подвздошная кишка
СО – слизистая оболочка

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТК – тонкая кишка

ЭНМП – энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Ташян О.В. Распространенность синдрома раздраженного кишечника. *Клиническая медицина*. 2016;94(11):869-74 [Pogromov AP, Mnatsakanyan MG, Tashyan OV. Prevalence of irritable bowel syndrome. *Clinical Medicine, Russian Journal*. 2016;94(11):869-74 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2016-94-11-869-874
2. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44. DOI:10.14309/ajg.0000000000001036
3. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *РМЖ*. 2017;10:718-22 [Maev IV, Cheryomushkin SV, Kucheryavy YuA, Cheryomushkina NV. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. *RMJ*. 2017;10:718-22 (in Russian)].
4. Парфенов А.И. Пищевая непереносимость и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):153-9 [Parfenov AI. Food intolerance and small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):153-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201364
5. Dugum M, Barco K, Garg S. Managing irritable bowel syndrome: The low-FODMAP diet. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(9):655-62. DOI:10.3949/ccjm.83a.14159

6. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., и др. Дисахаридазная недостаточность под маской функционального заболевания кишечника. *Фарматека*. 2019;26(2):48-53 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Disaccharidase deficiency under the guise of functional bowel disease. *Pharmateka*. 2019;26(2):48-53 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2019.2.48-53
7. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Дисахаридазная недостаточность – одна из причин функциональных заболеваний кишечника. *Клиническая медицина*. 2018;96(4):365-70 [Parfenov AI, Ahmadullina OV, Belostotskij NI, et al. Disaccharidase deficiency – is one of the causes of functional disorders of intestine. *Clinical Medicine, Russian Journal*. 2018;96(4):365-70 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-365-370
8. Burke M. Carbohydrate intolerance and disaccharidase measurement – A mini-review. *Clin Biochem Rev*. 2019;40(4):167-74. DOI:10.33176/AACB-19-00025
9. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
10. Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., и др. Влияние цитопротектора ребамипида на активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(28):10-4 [Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, et al. The effect of the cytoprotector rebamipid on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(28):10-4 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-28-10-14
11. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Быкова С.В., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма. *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):37-46 [Parfenov AI, Sabelnikova EA, Bykova SV, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion as nosological form. *Medical Alphabet*. 2019;1(6):37-46 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-37-46
12. Hackenmueller SA, Grenache DG. Reference intervals for intestinal disaccharidase activities determined from a non-reference population. *J Appl Lab Med*. 2016;1(2):172-80. DOI:10.1373/jalm.2016.020388
13. Белостоцкий Н.И., Новиков А.А., Парфенов А.И. Модификация метода исследования активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. *Справочник заведующего КДЛ*. 2021;3:73-9 [Belostotsky NI, Novikov AA, Parfenov AI. Modification of the method for studying the activity of carbohydrases in biopsy specimens of the small intestine mucosa. *Directory of the Head of the CDL*. 2021;3:73-9 (in Russian)].
14. Ганусенкова М.И. А.М. Уголев, вклад в мировую науку. *Образование и наука в России и за рубежом*. 2018;7(42):116-9 [Ganusenkova MI. A.M. Ugolev, contribution to world science. *Education and Science in Russia and Abroad*. 2018;7(42):116-9 (in Russian)].
15. Puertolas MV, Fifi AC. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders – A narrative review. *Nutrients*. 2018;10(12):1835. DOI:10.3390/nu10121835
16. Amiri M, Naim HY. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine. *Nutrients*. 2017;9(10):1106. DOI:10.3390/nu9101106
17. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia. 2-e izd. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian)].
18. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Evoliutsiia pishchevareniiia i printsipy evoliutsii funktsii. Leningrad: Nauka, 1985 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2023



OMNIDOCTOR.RU



Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование)

Е.В. Винницкая¹, Ю.Г. Сандлер^{✉1}, К.Г. Салиев¹, А.Н. Иванов¹, Е.С. Сбикина¹, Т.Ю. Хайменова¹, Д.С. Бордин¹⁻³

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Введение. Несмотря на активные исследования, возможности медикаментозной терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) ограничены. Особую актуальность приобретает лечение больных, подверженных риску развития неалкогольного стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени (ФП), которые определяют клинические исходы заболевания.

Цель. Оценить клиническую эффективность комплексного полипептидного препарата гидролизата плаценты человека (ГПЧ), содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы, у пациентов с МАЗБП на стадии ФП.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое пилотное плацебо-контролируемое исследование. Включены пациенты с МАЗБП на стадии ФП 1≤F≤3 по METAVIR ($n=10$, из них 2 мужчин и 8 женщин, медиана возраста – 55 лет). Пациенты рандомизированы на 2 группы: 5 человек получали терапию ГПЧ (6 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю) в течение 12 нед, 5 других – плацебо (физраствор внутривенно капельно 2 раза в неделю) на протяжении 12 нед, с последующим переводом на терапию ГПЧ, 12 нед (открытая фаза). Оценивали динамику лабораторных и инструментальных данных, ФП неинвазивными методами с помощью определения жесткости печени транзитной эластографией и сывороточных маркеров ФиброТеста, стеатоза печени (СП) – на основании стеатометрии на аппарате Фиброскан и лабораторных маркеров СтеатоТеста. Оценивали качество жизни пациентов по опроснику SF-36 и самочувствие по Визуальной аналоговой шкале. Статистическую обработку материала проводили методами непараметрического анализа с помощью программы Statistica 13.3.

Результаты. У пациентов в группе применения ГПЧ по сравнению с исходными данными и с группой плацебо отмечено значимое улучшение: 1) биохимических показателей: маркеров цитолиза (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), липидного профиля, уровня ферритина; 2) показателей ФП на основании снижения жесткости печени по данным транзитной эластографии и биомаркеров фиброза по ФиброТесту, а также СП по результатам стеатометрии и СтеатоТеста; 3) самочувствия и качества жизни по шкалам SF-36 – физическое, душевное благополучие и общее состояние. Пациенты хорошо переносили ГПЧ, побочных эффектов не выявлено.

Заключение. У пациентов с МАЗБП на фоне применения ГПЧ отмечено снижение уровня трансаминаз, показателей ФП и СП (по данным неинвазивных методов). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит, фиброз печени, стеатоз печени, неинвазивные тесты, гидролизат плаценты человека

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Иванов А.Н., Сбикина Е.С., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Эффективность гидролизата плаценты человека при метаболически ассоциированной жировой болезни печени на стадии фиброза (пилотное исследование). Терапевтический архив. 2024;96(2):107–116. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202582

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0344-8375

Салиев Кирилл Германович – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4581-7052

Иванов Антон Николаевич – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3173-4221

Сбикина Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-2195-9643

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4599-4040

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, 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 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та последипломного образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

✉ Yuliy G. Sandler. E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Elena V. Vinnitskaya. ORCID: 0000-0002-0344-8375

Kirill G. Saliev. ORCID: 0000-0002-4581-7052

Anton N. Ivanov. ORCID: 0000-0002-3173-4221

Evgenia S. Shikina. ORCID: 0000-0003-2195-9643

Tatyana Yu. Khaymenova. ORCID: 0000-0002-4599-4040

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

Efficacy of human placenta hydrolyzate in the treatment of patients with metabolic associated fatty liver disease at the stage of fibrosis (pilot study)

Elena V. Vinnitskaya¹, Yuliy G. Sandler^{✉1}, Kirill G. Saliev¹, Anton N. Ivanov¹, Evgenia S. Sbukina¹, Tatyana Yu. Khaymenova¹, Dmitry S. Bordin¹⁻³

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Despite active research, drug treatment options for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are limited, and there are no currently approved drugs for patients with MAFLD. Treatment of patients at risk of developing non-alcoholic steatohepatitis and progressive liver fibrosis (LF) is of particular relevance, since they determine the clinical outcomes of the disease.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of complex polypeptide drug (CPD), human placenta hydrolyzate, containing low molecular weight regulatory peptides, amino acids, vitamins, macro- and microelements in patients with MAFLD at the LF stage.

Materials and methods. A single-center, placebo-controlled pilot study. Patients with MAFLD at LF stage $1 \leq F \leq 3$ according to METAVIR were included ($n=10$, of which 8 were women, median age was 55 years old). Patients were randomized into 2 groups: 5 people received CPD therapy for 12 weeks (intravenous infusion of 6 ml 2 times a week); another 5 people initially received placebo x 2 times a week (12 weeks), with transfer to the open phase for CPD therapy in the same regimen. The dynamics laboratory and instrumental data was assessed, as well as determine the presence of fibrosis by non-invasive tests – measurement of liver stiffness by transient elastography and use of serum biomarker (SM) by FibroTest and detection of steatosis with controlled attenuation parameter for transient elastography and SM by SteatoTest. The quality of life of patients was assessed using questionnaire SF-36 and well-being via Visual Analogue Scale. Statistical processing of the material was carried out using the methods of nonparametric analysis, using the Statistica 13.3 software.

Results. Patients in the CPD group compared with the baseline data and with the placebo group showed a statistically significant improvement: 1) transaminases (ALT, AST), lipid profile indicators (cholesterol), ferritin; 2) indicators of LF, based on a decrease in liver stiffness by transient elastography and SM of Fibrotest, as well as the degree of steatosis based on controlled attenuation parameter and SM of Steatotest; 3) in well-being and quality of life (according to testing: SF-36 physical, mental well-being and general condition of the VAS). CPD was well tolerated, no side effects were noted.

Conclusion. In patients with MAFLD during CPD therapy, a decrease in the level of liver enzymes was noted, as well as in LF and liver steatosis according to noninvasive methods. Randomized controlled trials are required to confirm these findings.

Keywords: metabolic associated fatty liver disease, steatohepatitis, liver fibrosis, liver steatosis, non-invasive tests, human placenta hydrolyzate

For citation: Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Saliev KG, Ivanov AN, Sbukina ES, Khaymenova TYu, Bordin DS. Efficacy of human placenta hydrolyzate in the treatment of patients with metabolic associated fatty liver disease at the stage of fibrosis (pilot study). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(2):107–116. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202582

Введение

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) претерпевал эволюцию на протяжении всей своей истории. НАЖБП представляет собой печеночное проявление мультисистемного расстройства, которое носит гетерогенный характер по основным своим причинам, проявлениям, течению и исходам [1]. В 2020 г. эксперты признали, что термин НАЖБП не отражает существующих представлений о метаболической дисфункции, связанной с заболеванием. Термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) предложен в качестве наиболее полно отражающего связь с другими метаболическими заболеваниями и способствующего всестороннему подходу к диагностике и лечению [2, 3]. В 2023 г. в консенсусном заявлении Международной рабочей группы экспертов представлены рекомендации по аббревиатуре и диагностическим критериям. Отмечено, что текущая номенклатура несовершенна и требует изменения, а термины «неалкогольная» и «жировая» являются стигматизирующими. В качестве общего термина выбрана «стеатозная болезнь печени», охватывающая различные этиологии стеатоза. Поскольку термин «стеатогепатит» является важным патофизиологическим понятием, его рекомендовано сохранить. Вместо НАЖБП предложено название «стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией» (MASLD) [4]. В настоящее время идет подготовка отечественных рекомендаций, в которых будет принята окончательная русскоязычная номенклатура. В статье мы будем использовать термин МАЗБП.

МАЗБП является наиболее распространенным во всем мире хроническим заболеванием печени, которое обнаружено у 25% взрослого населения мира, в том числе 13,5% – в Африке, 31,8% – на Ближнем Востоке [5–7]. Его распространенность тесно связана с генетическими и экологическими факторами. Ключевым фактором прогрессирования МАЗБП является фиброз печени (ФП), при этом тяжелый фиброз/цирроз развивается у 10–15% больных [8, 9].

Современные исследования показали сильную взаимосвязь между МАЗБП и факторами риска, обусловленными метаболическим синдромом (МС), особенно с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [10–12]. МАЗБП связана с повышением смертности, обусловленной как патологией печени (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), так и сердечно-сосудистыми рисками [13].

Высокая распространенность МАЗБП потребовала разработки нового поколения неинвазивных методов для ранней диагностики стеатоза печени (СП) и ФП, как инструментальных, так и лабораторных. Инструментальные или «аппаратные» методы базируются на корреляции изменения жесткости (эластичности) печени и степени выраженности ФП. Лабораторные расчетные тесты (патентованные и непатентованные) опираются на совокупность антропометрических и биохимических маркеров [10–12, 14–16]. Наиболее распространенными из них являются патентованные методики, например панели Фибромакс и Нэш-ФиброТест (BioPredictive, Paris, France), расчетные FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS) [17, 18].



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

В то время как немедикаментозное лечение МАЖБП, подразумевающее изменение образа жизни, рациональное питание и повышение физической активности, имеет хорошую доказательную базу, возможности лекарственных препаратов (ЛП) для лечения МАЖБП ограничены. В связи со сложностью патофизиологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование МАЖБП, исследуются ЛП с различными механизмами воздействия на метаболические пути, обеспечивающие регресс воспаления, СП и ФП [19–22].

Цель исследования – определить клиническую эффективность применения комплексного полипептидного препарата гидролизата плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек, содержащего низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы, у пациентов с МАЖБП на стадии ФП.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (рис. 1).

Включены пациенты с МАЖБП на стадии ФП 1≤F≤3 по METAVIR [n=10, из них 2 мужчин и 8 женщин, медиана (Me)

возраста – 55 лет]. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 5 человек получали терапию ГПЧ (Лаеннек) по 6 мл внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение 12 нед, 5 других – плацебо – физраствор внутривенно капельно – 2 раза в неделю на протяжении 12 нед, с последующим переводом в открытую фазу терапии ГПЧ в том же режиме.

Оценивали динамику лабораторных и инструментальных данных, в том числе определяли ФП и СП двумя неинвазивными методами: транзитная эластография (ТЭ) с измерением контролируемого параметра затухания ультразвука на аппарате Фиброскан, и панель Фибромакс, которая включает несколько тестов (для определения стадии ФП – ФиброТест, степени СП – СтеатоТест, воспалительной активности – АктиТест). Параметры качества жизни (КЖ) у пациентов оценивали с помощью опросника SF-36: физическое, душевное благополучие и общее состояние. Для оценки самочувствия применяли Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Информацию, полученную в процессе проведения исследования, фиксировали, систематизировали и корректировали с использованием программного комплекса Microsoft Office Excel 2019.

Статистическую обработку проводили с использованием методов непараметрического анализа программы Statistica 13.3. Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли на основе критерия Шапиро–Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками, группой до и после терапии исследуемым препаратом применяли *W*-критерий Уилкоксона. Если рассчитанное значение *W* было меньше или равно критическому, делали вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок. Для сравнения независимых совокупностей, таких как группа после терапии исследуемым препаратом и плацебо, использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика всех 10 пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В клинических исследованиях анализ эффективности ЛП оценивали с помощью суррогатных конечных точек. Двумя такими точками у пациентов с МАЖБП считаются улучшение/разрешение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) без ухудшения ФП и улучшение ФП без ухудшения НАСГ.

В проведенном нами исследовании у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с исходными дан-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатели / Пациенты	КНП	СОВ	УАВ	ЛИВ	РРГ	КОИ	КАС	МОА	СТА	ШМС
Пол	ж	ж	м	ж	м	ж	ж	ж	ж	м
ИМТ, кг/м ²	31,2	39	32,4	28,6	38,6	30,1	34,8	30,1	32,7	43,1
Состояния, ассоциированные с МС										
ИР/СД 2	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+
ГБ	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Ожирение	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Гиперурикемия	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Дислипидемия	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов (Окончание)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients (End)

Показатели / Пациенты	КНП	СОВ	УАВ	ЛИВ	РРГ	КОИ	КАС	МОА	СТА	ШМС
<i>Лабораторные данные</i>										
АЛТ (7,0–40,0), Ед/л	86,7	86,6	78,6	184,9	94,8	105,6	140,3	96,6	114,5	82,4
АСТ (7,0–40,0), Ед/л	74	56,6	48,2	174,4	36,9	63,2	50,5	46	80,4	47,8
ЩФ (30,0–120,0), Ед/л	76,6	91,7	114,7	101,3	84,4	157,9	57,1	49,2	67	68,9
ГГТП (0–38), Ед/л	39	19	206	45	388	132	16	12	30	58
Общий билирубин (5,0–21,0), мкмоль/л	15,3	16,9	14,3	9,2	11,8	10,8	14,3	11,3	10,8	11,9
Холестерин (0,00–5,18), ммоль/л	6,7	2,3	4,2	5,5	7,6	7,2	6,1	4,2	5,2	5,5
Триглицериды (0,00–1,70), ммоль/л	2,2	1,5	2,5	1,8	4,8	1,1	1	0,9	1,1	1,9
Глюкоза (4,10–5,90), ммоль/л	8	8,8	6,4	7,7	8	5,7	5,9	5,2	6,7	6,2
Ферритин (30,0–400,0), мкг/л	40,5	48	974,5	256	309,7	500	177	126	69,5	213,5
<i>Фиброэластометрия печени на аппарате Фиброскан</i>										
Стадия ФП по METAVIR	2	1	3	3	1	1	1	1	1	2
Показатели эластичности печени, кПа	8,9	6,1	10,5	11,8	6,7	6,1	6,4	6,3	6,2	8,7
<i>Стеатометрия печени на аппарате Фиброскан</i>										
Степень СП	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3
Показатели коэффициента затухания ультразвука, дБ/м	260	270	330	270	290	260	310	270	270	350
<i>Показатели ФП, СП и воспалительной активности по результатам неинвазивного теста Фибромакс</i>										
АктиТест: степень воспалительной активности	0	0	1	1	2	1	0	1	1	1
Воспалительная активность, у.е.	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3
ФиброТест: стадия ФП по METAVIR	2	2	3	3	1	1	2	1	1	3
ФП, у.е.	0,5	0,5	0,7	0,6	0,3	0,4	0,5	0,3	0,3	0,6
СтеатоТест: степень СП	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3
СП, у.е.	0,8	0,8	0,9	0,9	1	0,9	0,8	0,6	0,8	0,8
<i>SF36</i>										
Физическое благополучие	33	42	47	38	38	38	41	38	46	41
Душевное благополучие	31	43	40	42	38	38	50	42	46	34
Общее состояние	64	85	87	80	76	76	91	80	92	75
ВАШ: общее самочувствие	70	70	65	80	75	60	75	70	70	75

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: ИМТ – индекс массы тела, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза, SF36 – The Short Form-36 – опросник для оценки КЖ пациента, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИР – инсулинорезистентность, ГБ – гипертоническая болезнь. В скобках приведены референсные значения показателей.

ными, а также с группой плацебо отмечены статистически значимое улучшение маркеров цитолиза [аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ)], снижение уровня холестерина и ферритина (табл. 2, 3, рис. 2).

У пациентов на фоне применения ГПЧ (Лаеннек) по данным 2 неинвазивных тестов отмечали улучшение показателей эластичности печени при ТЭ, коррелирующих с ФП, и вязкости (коэффициент параметра затухания ультразвука), которые соотносятся со степенью СП. Кроме того, отмечена положительная динамика сывороточных маркеров по данным ФиброТеста и СтеатоТеста. Динамика данных показателей по результатам фиброэластометрии, которые соотносятся с ФП и СП у каждого пациента на фоне терапии ГПЧ (Лаеннек), приведена в табл. 4.

В нашем исследовании выявлено значимое снижение показателей эластичности печени, которые отражают ФП, по данным ТЭ, а также СП по данным стеатометрии (снижение коэффициента затухания ультразвука) на аппарате

Фиброскан у пациентов в группе Лаеннек (Актив до и Актив после; рис. 3 и 4), что не отмечалось в группе плацебо.

Обсуждение

Полученные через 12 нед данные относительно проведенной терапии ГПЧ (Лаеннек) демонстрируют улучшение маркеров цитолиза, снижение уровня холестерина и ферритина, уменьшение физических показателей эластичности печени, а также биомаркеров СП и ФП по результатам 2 неинвазивных методов, которые коррелируют со степенью СП и ФП. Результаты тестирования, отражающие как физическое, так и психологическое КЖ, в группе применения ГПЧ (Лаеннек) показали значимые улучшения состояния здоровья. Препарат вводили по схеме, рекомендованной Клиническими рекомендациями Минздрава России «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» [23]. Курсовая терапия ГПЧ при МАЖБП привела к снижению исходно повышенного уровня ферритина – одного из маркеров воспаления [23].

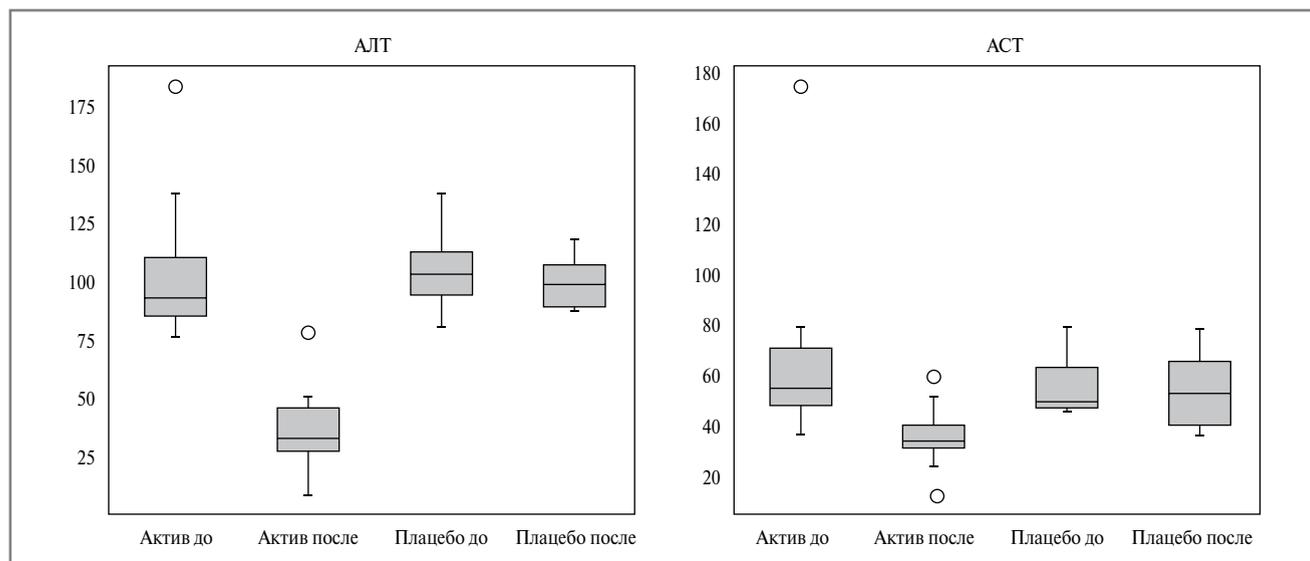


Рис. 2. Динамика показателей АЛТ и АСТ до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо.

Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающих Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения АЛТ и АСТ ($p < 0,01$).

Fig. 2. Change over time of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in ALT and AST ($p < 0.01$) was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

Основные механизмы эффективности ГПЧ по снижению активности трансаминаз изучаются, подтверждаются рядом исследований [24–26], в которых также отмечено,

что у пациентов с МАЖБП компоненты ГПЧ оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, способствуют улучшению показателей липидного обмена.

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных показателей у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек)

Table 2. Change over time of laboratory and instrumental parameters in patients in the human placenta hydrolysate group (Laennec)

Показатель	Группа пациентов на фоне терапии ГПЧ		
	до терапии	после терапии	W-критерий Уилкоксона
Масса тела, кг	89,0 [81,75–109,5]	88,0 [79,0–109,5]	0,0, 0,03
ИМТ, кг/см ²	32,565 [30,385–37,62]	32,215 [29,75–36,97]	0,0, 0,03
АЛТ, Ед/л	95,70 [87,925–112,275]	36,15 [30,275–48,75]*	0,0, <0,01
АСТ, Ед/л	55,35 [48,77–71,3]	34,7 [32,175–40,825]*	2,0, <0,01
ЩФ, Ед/л	80,5 [59,575–98,90]	80,55 [58,225–94,80]	11,0, 0,11
ГГТП, Ед/л	42,0 [21,75–118,75]	31,5 [23,5–72,75]	6,0, 0,09
Билирубин, ммоль/л	13,05 [10,925–15,05]	11,0 [8,275–12,825]	10,0, 0,08
Холестерин, ммоль/л	5,57 [4,455–6,535]	5,22 [4,2475–5,655]	6,0, 0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,405 [0,9925–2,087]	1,55 [0,98–1,9625]	23,0, 0,69
Глюкоза, ммоль/л	6,6 [5,977–7,942]	5,85 [5,2225–6,05]*	0,0, <0,01
Железо, мкмоль/л	17,95 [12,125–20,925]	15,3 [14,25–20,875]	25,0, 0,85
Ферритин, мкг/л	216,5 [83,625–327,475]	124,95 [58,775–187,3]*	1,0, <0,01
Фиброз, кПа (по данным эластомерии печени)	6,55 [6,22–8,775]	5,95 [5,1–7,70]	1,5, 0,01
Стеатоз (степень стеатоза, стеатометрия печени)	2,0 [2,0–2,75]	1,5 [1,0–2,0]	0,0, 0,02
Стеатометрия (цифровые значения степени стеатоза, стеатометрия печени), дБ/м	269 [268–304,75]	257 [249,25–268,5]*	0,0, <0,01
Активность, АктиТест (степень активности, панель Фибромакс)	1,0 [0,25–1,0]	0,5 [0,0–1,0]	0,0, 0,08

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных показателей у пациентов в группе применения ГПЧ (Лаеннек) (Окончание)

Table 2. Change over time of laboratory and instrumental parameters in patients in the human placenta hydrolysate group (Laennec) (End)

Показатель	Группа пациентов на фоне терапии ГПЧ		
	до терапии	после терапии	W-критерий Уилкоксона
Активность, АктиТест (цифровые значения, панель Фибромакс)	0,328 [0,0971]	0,24 [0,2–0,3]*	0,0, <0,01
Фиброз, ФиброТест (стадия фиброза, панель Фибромакс)	2,0 [1,0–2,75]	1,0 [0,0–1,75]	0,0, 0,01
Фиброз, ФиброТест (цифровые значения стадии фиброза, панель Фибромакс)	0,52 [0,323–0,597]	0,27 [0,2025–0,503]*	0,0, <0,01
Стеатоз, СтеатоТест (степень стеатоза, панель Фибромакс)	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [2,25–3,0]	0,0, 0,16
Стеатоз, СтеатоТест (цифровые значения степени стеатоза, панель Фибромакс)	0,835 [0,77–0,85]	0,765 [0,708–0,8025]*	0,0, <0,01
SF36 физическое благополучие	39,5 [38,0–42,75]	46,0 [45,25–48,75]*	0,0, <0,01
SF36 душевное благополучие	41,0 [38,0–42,75]	43,5 [38,5–47,5]	12,5, 0,13
SF36 общее состояние	81,0 [77,0–86,5]	89,0 [86,25–93,5]*	3,0, <0,01
ВАШ	70,0 [70,0–75,0]	85,0 [75,0–88,75]*	0,0, 0,01

Примечание. Данные указаны в виде Me (межквартильный интервал, 25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). Сравнение проводили с помощью критерия Уилкоксона; *изменения достоверны при $p \leq 0,01$.

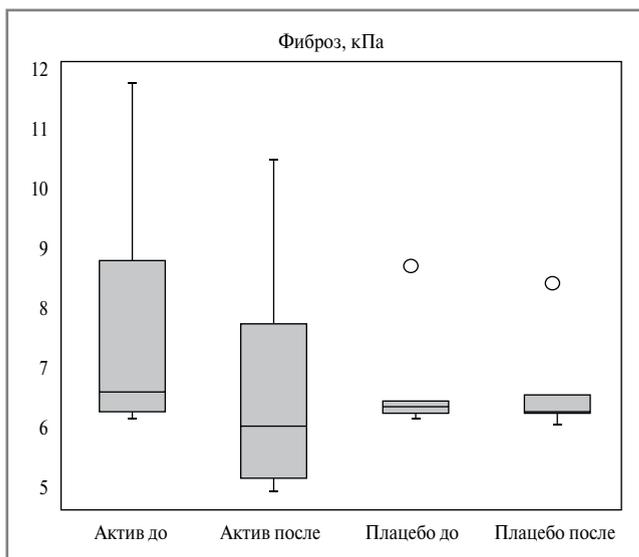


Рис. 3. Динамика показателей ФП до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо. Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающих Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения эластичности печени ($p=0,01$).

Fig. 3. Change over time of liver fibrosis before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in liver elasticity ($p=0.01$) was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

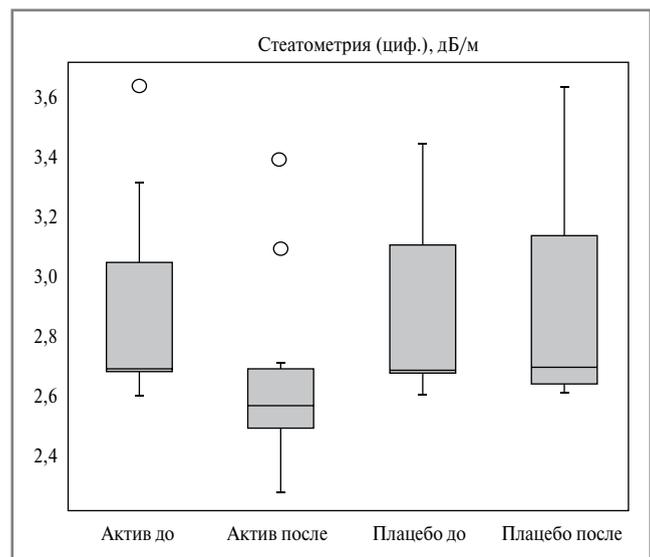


Рис. 4. Динамика показателей СП до и после терапии в группе применения ГПЧ (Актив) и группе плацебо. Данные представлены в виде «коробок» с «усами», отражающие Me (25-й процентиль; 75-й процентиль, min-max). В группе Актив после курса ГПЧ отмечены статистически значимые снижения СП.

Fig. 4. Change over time of liver steatosis before and after therapy in the human placenta hydrolysate group (active) and the placebo group. Data are presented as box-and-whisker plots showing Me (25th percentile; 75th percentile, min-max). Statistically significant decrease in liver steatosis was reported in the active group after the treatment course with human placenta hydrolysate.

Известно, что ГПЧ содержит различные физиологически активные ингредиенты, такие как цитокины и хемокины, факторы роста и аминокислоты. Провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, недостаточная регенерация гепатоцитов играют важную роль в патогенезе НАСГ [27].

Биологически активные соединения гидролизата плаценты (факторы роста гепатоцитов, инсулиноподобный и другие факторы, противовоспалительные интерлейкины) обладают мембраностабилизирующими и противовоспалительными свойствами, уменьшают процессы депони-

Таблица 3. Сравнительный анализ окончательных результатов клинико-лабораторных показателей на фоне терапии в группе ГПЧ (Лаеннек) и группе плацебо**Table 3. Comparative analysis of the final clinical and laboratory parameters in the human placenta hydrolysate (Laennec) and placebo groups**

Показатель (Q1–Q3)	После терапии ГПЧ (Лаеннек)	После терапии плацебо	U-критерий Манна-Уитни для 2 групп
АЛТ, Ед/л	36,15 [30,27–48,75]	101,2 [91,6–108,1]	<0,05
АСТ, Ед/л	34,7 [32,1–40,8]	54,1 [41,0–66,0]	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,22 [4,24–5,65]	5,24 [5,01–5,67]	<0,05
Ферритин, мкг/л	124,95 [58,7–187,3]	178,0 [138,0–333,4]	<0,05
Стеатоз, дБ/м	257 [249–268]	270 [264–314]	<0,05
Стеатоз, СтеатоТест	0,76 [0,70–0,80]	0,75 [0,72–0,81]	<0,05
Фиброз, кПа	5,95 [5,10–7,70]	6,20 [6,20–6,50]	<0,05
Фиброз, ФиброТест	0,27 [0,20–0,50]	0,33 [0,31–0,51]	<0,05
SF36 физическое благополучие	46,0 [45,2–48,7]	43,0 [41,0–43,0]	<0,05
SF36 душевное благополучие	43,5 [38,5–47,5]	46,0 [42,0–49,0]	<0,05
ВАШ	85,0 [75,0–88,7]	70,0 [70,0–75,0]	<0,05

Примечание. Данные указаны в виде *Me* (межквартильный интервал, 25-й перцентиль; 75-й перцентиль, min-max). Сравнение проводили с помощью критерия Манна-Уитни между независимыми выборками в малых группах; *изменения достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика показателей эластичности и СП у каждого пациента на фоне терапии ГПЧ**Table 4. Change over time of liver elasticity and steatosis in each patient during human placenta hydrolysate therapy**

Пациент	Динамика показателей эластичности печени, кПа (до→после терапии)	Динамика показателей стеатоза, дБ/м (до→после терапии)
КНП	8,9→5,9	260→242
СОВ	6,1→6,0	270→261
УАВ	10,5→10,5	332→310
ЛИВ	11,8→8,8	286→260
РРГ	6,7→5,1	286→260
КОИ	6,1→5,1	260→250
КАС	6,4→6,5	311→271
МОА	6,3→4,9	268→228
СТА	6,2→5,1	268→249
ШМС	8,7→8,4	365→345

Примечание. Динамика показателей эластичности печени по данным ТЭ, а также показателей коэффициента затухания ультразвука по данным стеатометрии на аппарате Фиброскан у каждого пациента (до и после терапии ГПЧ).

рования липидов в печеночных клетках, улучшают устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, замедляют процессы фиброобразования [24, 26].

Механизмы эффективности ГПЧ продолжают изучать в условиях эксперимента. Однако приведенные данные носят ограниченный характер, прежде всего в силу сложности разработки стандартных моделей МАЖБП на животных [27]. Модель диеты с высоким содержанием жиров позволяет имитировать патогенез ожирения с последую-

щим нарушением обмена веществ, но не приводит к ФП и циррозу печени, как это происходит у человека.

Значительный научный интерес представляет исследование модели МАЖБП, полученной с применением диеты с дефицитом метионина и холина (ДМХ), с высоким содержанием сахарозы и жира, которая приводит к окислительному стрессу, цитокиновой активности и повреждению эндотелиальных клеток синусоидов печени, которое развивается на этапе простого стеатоза и предшествует активации клеток Купфера и звездчатых клеток печени, запускающих процессы фиброгенеза, является важным потенциальным механизмом прогрессирования НАСГ [30].

В экспериментальном исследовании А. Yamauchi и соавт. [31] использовали модифицированную модель ДМХ с нагрузкой высоким содержанием соли (ДМХ+NaCl), которая в течение 5 нед привела к повышению уровня сывороточных трансаминаз свыше 200 МЕ/л и перисинусоидальному фиброзу [32], полностью купированных при применении ГПЧ. Кроме того, продемонстрировано снижение экспрессии целого ряда генов, связанных с воспалением и ФП. Сообщали и о прямом ингибирующем воздействии ГПЧ на выработку оксида азота (NO), фактора некроза опухоли α , циклооксигеназы-2 и других провоспалительных цитокинов и медиаторов в стимулированных липополисахаридами макрофагах [33]. В настоящее время медиаторы, которые непосредственно модулируют функцию эндотелиальных клеток синусоидов печени, требуют дальнейшего изучения.

В целом экспериментальные данные показывают, что ключевым эффектом ГПЧ является снижение окислительного стресса и воспаления, с помощью которого можно уменьшить прогрессирование от СП до НАСГ.

Как правило, МАЖБП, ассоциированная с МС и ФП, сочетается с синдромом хронической усталости, депрессивными состояниями [34]. Вызывают интерес данные, указывающие на достоверное улучшение КЖ [35–37] при применении ГПЧ. Клинические наблюдения также опираются на экспериментальные данные. Существует так называемая воспалительная гипотеза депрессии [38], со-

гласно которой инфламмоса (белковый комплекс, который может обнаруживать различные сигналы опасности) является центральным медиатором, с помощью которого психологические и физические стрессовые триггеры могут способствовать развитию депрессии, а также обеспечивать двунаправленное взаимодействие между депрессией и сопутствующими системными заболеваниями, вызывать иммунно-воспалительные реакции [39–41].

Установлена связь между МС и инфламмосами типа NLRP3. Так, продемонстрировано, что повышенный уровень глюкозы может активировать NLRP3 и повышать уровень интерлейкина-1 β , оказывая влияние на инсулинорезистентность/сахарный диабет 2-го типа, и наоборот [41, 42]. Повышенные уровни таких веществ, как глюкоза, жирные кислоты, холестерин, могут активировать NLRP3, что может способствовать определенным типам сопутствующих системных заболеваний [38]. Экспериментально доказано, что острый стресс стимулирует многочисленные каскадные реакции в клетках, которые приводят к увеличению выработки активных форм кислорода [43, 44], перед которыми наиболее уязвима центральная нервная система [45].

В последние годы многие исследования продемонстрировали антидепрессантный эффект соединений, обладающих антиоксидантоподобными свойствами [46–49]. Доказано, что ГПЧ, состоящий из аминокислот, нуклеиновых кислот, минералов и ряда других соединений, оказывает терапевтическое воздействие посредством регуляции продукции NO [50–53]. В эксперименте продемонстрировано, что ГПЧ обладает антистрессовым действием, которое осуществляется посредством регуляции синтазы NO и антиоксидантной активности в мозге [54]. Соответственно, ГПЧ может быть полезен при лечении заболеваний, связанных со стрессом, например синдрома хронической усталости, депрессивных состояний.

В нашем исследовании приведенные данные находят подтверждение. Оценка КЖ с помощью опросника SF 36 показала улучшение состояния физического и душевного благополучия, а также общего состояния, улучшение самочувствия по данным ВАШ в группе пациентов, получавших ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с плацебо (см. табл. 3).

Заключение

Лечение МАЖБП предусматривает решение ряда задач с акцентом на регресс СП и ФП, дополнительным воздействием на сопутствующие кардиометаболические риски.

Теоретические предпосылки и экспериментальные данные указывают на противовоспалительный и антифибротический эффекты ГПЧ при МАЖБП.

В представленном пилотном исследовании на фоне терапии ГПЧ (Лаеннек) по сравнению с показателями до лечения и с группой плацебо отмечено статистически значимое улучшение ряда клинико-лабораторных и инструментальных характеристик МАЖБП, в частности:

- активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), маркера воспаления (ферритина), показателей липидного профиля (холестерина, триглицеридов);
- маркеров ФП (показателей эластичности печени по данным фиброэластометрии, сывороточных маркеров панели ФиброТест), а также СП (измеряемых показателей стеатоза при стеатометрии и по данным СтеатоТеста);
- самочувствия и КЖ (SF-36 физическое, душевное благополучие и общее состояние).

Соответственно, необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для расширения доказательной базы эффективности приведенной терапии.

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.

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.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГПЧ – гидролизат плаценты человека
ДМХ – дефицит метионина и холина
КЖ – качество жизни
ЛП – лекарственный препарат
МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СП – стеатоз печени
ТЭ – транзитная эластография
ФП – фиброз печени
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl.):S47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012
2. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut.* 2021;70(8):1570-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323202
3. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(24):54-63 [Vinnitskaya YeV, Sandler YuG, Bordin DS. The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver

- Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020;16(24):54-63 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56. DOI:10.1016/j.jhep.2023.06.003
 5. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7. DOI:10.1097/TP.0000000000002484
 6. EASL–EASD–EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40. DOI:10.1007/s00125-016-3902-y
 7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, 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
 8. 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
 9. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-60. DOI:10.1002/hep.29721
 10. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. 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(4):1392-405. DOI:10.1002/hep.27678
 11. Dyson JK, McPherson S, Anstee QM. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1033-45. DOI:10.1136/jclinpath-2013-201620
 12. Festi D, Schiumerini R, Scafoli E, Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):656-7. DOI:10.1111/apt.12228
 13. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. 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):216-53. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
 14. Sanal MG. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease – the emperor has no clothes? *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3223-31. DOI:10.3748/wjg.v21.i11.3223
 15. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-81.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.036.
 16. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(6):499-506. DOI:10.1097/meg.0b013e3283464111
 17. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Применение современных методов диагностики фиброза и стеатоза печени в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений: методические рекомендации. М. 2019 [Vinnitskaia EV, Sandler IuG, Keian VA, et al. *Primenenie sovremennykh metodov diagnostiki fibroza i steatoza pecheni v diagnostike khronicheskikh zabolevanii pecheni v usloviakh stacionarnykh i poliklinicheskikh uchrezhdenii: metodicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2019 (in Russian)].
 18. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020;2(2):100067. DOI:10.1016/j.jhepr.2020.100067
 19. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. 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
 20. Ratziu 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
 21. AURORA: phase 3 study for the efficacy and safety of CVC for the treatment of liver fibrosis in adults with nonalcoholic steatohepatitis. 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740>. Accessed: 28.09.2023.
 22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/nejmoa2028395
 23. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1. Ссылка активна на 12.10.2023 [Nealkogol'naiia zhirovaia bolezn' pecheni u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1. Accessed: 12.10.2023 (in Russian)].
 24. Тран В.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):48-56 [Tran VT, Torshin IYu, Gromova OA. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):48-56 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56
 25. Пирогова И.Ю., Неуймина Т.В., Сучкова О.В., и др. Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):37-47 [Pirogova IYu, Neuinina TV, Suchkova OV, et al. Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):37-47 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47
 26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
 27. Ibrahim SH, Hirsova P, Malhi H, Gores GJ. Animal Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Eat, Delete, and Inflammation. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1325-36. DOI:10.1007/s10620-015-3977-1
 28. Larter CZ, Yeh MM, Williams J, et al. MCD-induced steatohepatitis is associated with hepatic adiponectin resistance and adipogenic transformation of hepatocytes. *J Hepatol*. 2008;49(3):407-16. DOI:10.1016/j.jhep.2008.03.026
 29. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1067-75. DOI:10.1172/jci8814
 30. Miyao M, Kotani H, Ishida T, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest*. 2015;95(10):1130-44. DOI:10.1038/labinvest.2015.95
 31. Yamauchi A, Kamiyoshi A, Koyama T, et al. Placental extract ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by exerting protective effects on endothelial cells. *Heliyon*. 2017;3(9):e00416. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00416
 32. Wang G, Yeung CK, Wong WY, et al. Liver Fibrosis Can Be Induced by High Salt Intake through Excess Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *J Agric Food Chem*. 2016;64(7):1610-7. DOI:10.1021/acs.jafc.5b05897
 33. Chen CB, Tsai PS, Huang CJ. Antiinflammation effect of human placental multipotent mesenchymal stromal cells is mediated by prostaglandin E2 via a myeloid differentiation primary response gene 88-dependent pathway. *Anesthesiology*. 2012;117(3):568-79. DOI:10.1097/aln.0b013e31826150a9
 34. Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E, et al. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(13):2980-8.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2020.04.046

35. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2009;11(2):136-40. DOI:10.1038/ni.1831
36. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):175-89. DOI:10.1016/j.biopsych.2005.05.001
37. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-88. DOI:10.1038/nm.2279
38. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 2013;31(1):105-14. DOI:10.1016/j.bbi.2012.12.008
39. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *Journal of Innate Immunity.* 2012;4(1):16-30. DOI:10.1159/000334247
40. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature.* 2004;430(6996):213-8. DOI:10.1038/nature02664
41. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00599-3
42. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821-32. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.040
43. Park H-J, Shim H-S, Chung SY, et al. Soyo-san reduces depressive-like behavior and proinflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:34. DOI:10.1186/1472-6882-14-34
44. Seo J-S, Park J-Y, Choi J, et al. NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci.* 2012;32(28):9690-9. DOI:10.1523/jneurosci.0794-12.2012
45. Patil R, Dhawale K, Gound H, Gadakh R. Protective effect of leaves of *murrayakoenigii* on reserpine-induced orofacial dyskinesia. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(2):635-41.
46. Lenzi J, Rodrigues AF, de Sousa Rós A, et al. Erratum to: Ferulic acid chronic treatment exerts antidepressant-like effect: role of antioxidant defense system. *Metab Brain Dis.* 2015;30(6):1465. DOI:10.1007/s11011-015-9751-4
47. Sacchet C, Mocelin R, Sachett A, et al. Antidepressant-Like and Antioxidant Effects of *Plinia trunciflora* in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:601503. DOI:10.1155/2015/601503
48. Silva MC, de Sousa CNS, Gomes PXL, et al. Evidence for protective effect of lipoic acid and desvenlafaxine on oxidative stress in a model depression in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:142-8. DOI:10.1016/j.pnpb.2015.08.002
49. Yu HC, Wu J, Zhang HX, et al. Antidepressant-like and anti-oxidative efficacy of *Campsis grandiflora* flower. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(12):1705-15. DOI:10.1111/jphp.12466
50. Chakraborty D, Basu JM, Sen P, et al. Human placental extract offers protection against experimental visceral leishmaniasis: a pilot study for a phase-I clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102(1):21-38. DOI:10.1179/136485908x252133
51. Akyol N, Akpolat N. Effects of intraoperative oxidated regenerated cellulose on wound healing reaction after glaucoma filtration surgery: A comparative study with Interceed and Surgicel. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(2):109-14. DOI:10.4103/0301-4738.39114
52. Kaushal V, Verma K, Manocha S, et al. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. *Int J Tissue React.* 2001;23(3):105-10.
53. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *J Innate Immun.* 2012;4(1):16-30. DOI:10.1159/000334247
54. Park H-J, Shim HS, Lee S, et al. Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):149. DOI:10.1186/s12906-018-2193-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Диета FODMAP и цитопротектор ребамипид повышают активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения

Е.В. Бауло

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

Аннотация

Цель. Показать изменение активности ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) под воздействием цитопротектора (ребамипид) и диеты low-FODMAP, а также оценить уровень качества жизни пациентов с ЭНМП при различных схемах лечения.

Материалы и методы. Обследованы 84 пациента с клиническими симптомами ЭНМП. У каждого пациента взята биопсия из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Изучались ферменты СОТК: глюкоамилаза, мальтаза, сахараза, лактаза. Активность ферментов определяли по методу Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого. Каждый пациент заполнял анкету SF-36 после прохождения этапа терапии. Изучались показатели физического и социального функционирования (ФФ и СФ), жизненной активности (ЖА), эмоционального благополучия (ЭБ), уровня боли (УБ).

Результаты. При изучении активности ферментов СОТК у пациентов до начала лечения выявлено, что среднее значение глюкоамилазы составило 104 нг глюкозы на 1 мг ткани, мальтазы – 564, сахаразы – 49,6, лактазы – 13,2. Через 4 нед терапии ребамипидом выявлено увеличение глюкоамилазы от исходных значений (до лечения) в 1,8 раза ($p < 0,005$), мальтазы – в 1,4 раза ($p < 0,005$), сахаразы – в 1,3 раза ($p < 0,005$), лактазы – в 1,5 раза ($p = 0,13$). Через 8 нед обнаружено дальнейшее увеличение их активности: глюкоамилаза увеличилась в 2,2 раза ($p < 0,005$), мальтаза – в 1,8 раза ($p < 0,005$), сахараза – в 1,7 раза ($p = 0,021$). Исключение составила лактаза, активность которой увеличилась в 1,3 раза ($p = 0,449$) по сравнению с исходными данными в отличие от 4 нед курса терапии. Через 12 нед терапии ребамипидом глюкоамилаза увеличилась в 3,2 раза ($p < 0,005$), мальтаза – в 3 раза ($p < 0,005$), сахараза – в 2,9 раза ($p < 0,005$), а лактаза – в 1,9 раза ($p = 0,097$). При изучении активности ферментов под влиянием диеты low-FODMAP отмечено увеличение активности глюкоамилазы в 2,1 раза ($p < 0,005$), мальтазы – в 1,7 раза ($p < 0,005$), сахаразы – в 2,06 раза ($p < 0,005$), лактазы – в 2,22 раза ($p < 0,005$). При изучении данных анкетирования до начала лечения выявлено снижение ЖА и ЭБ (средние значения составили 44,7 и 50,5 соответственно), УБ оказался выраженным (46,58), при этом уровни ФФ и СФ являлись удовлетворительным (78,8 и 62 соответственно). Через 4 нед терапии ребамипидом выявлено улучшение всех изученных показателей. Так, уровни ФФ и СФ увеличились до 86 и 78,8 соответственно ($p < 0,005$), УБ уменьшился до 64,9 ($p < 0,005$), появилась тенденция к увеличению ЖА и ЭБ (56,3 и 59,73 соответственно; $p < 0,005$). Через 8 нед тенденция к улучшению показателей сохранялась. Уровни ФФ и СФ достигли почти максимальных значений (98,3 и 92,9 соответственно; $p < 0,005$), УБ продолжал уменьшаться (82,2; $p < 0,005$), продолжали расти показатели ЖА и ЭБ (69,1 и 65,3 соответственно; $p < 0,005$). Через 12 нед терапии ребамипидом зафиксированы максимальные показатели. Так, полностью восстановились ФФ и СФ (100 и 99,16 соответственно; $p < 0,005$), почти никто из пациентов не фиксировал болевых ощущений – УБ достиг 100 ($p < 0,005$). Также зафиксированы хорошие показатели по ЖА и ЭБ (79,83 и 75,3 соответственно; $p < 0,005$). Под влиянием диеты low-FODMAP уровень качества жизни соответствовал 8-недельному курсу ребамипида: ФФ – 97, СФ – 86,23, УБ – 80,6, ЖА – 66,83, ЭБ – 69,2 ($p < 0,005$).

Заключение. Ребамипид в дозе 300 мг/сут последовательно повышает активность карбогидраз СОТК через 4, 8 и 12 нед терапии. При соблюдении диеты low-FODMAP в течение 8 нед также отмечается повышение активности ферментов. Наиболее выраженное улучшение уровня качества жизни регистрируется на фоне 12 нед терапии ребамипидом.

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазная недостаточность, слизистая оболочка тонкой кишки, кишечник, диета low-FODMAP, цитопротектор, ребамипид

Для цитирования: Бауло Е.В. Диета FODMAP и цитопротектор ребамипид повышают активность карбогидраз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2024;96(2):117–121. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202599

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Успехи в диагностике и лечении болезней тонкой кишки (ТК) в значительной мере обязаны достижениям мембранологии – фундаментальной науки об ультраструктуре и функции мембран. Они послужили предпосылкой для открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения (МП), осуществляемого ферментами щеточной каймы апикальных мембран энтероцитов [1].

Ферментно-транспортные комплексы, обеспечивающие МП и всасывание, легко уязвимы для инфекций, токсинов и других факторов внешней и внутренней среды [2]. Особенно легко повреждаются карбогидразы, осуществляющие окончательный гидролиз углеводов. В 2019 г.

предложена новая нозологическая форма – энтеропатия с нарушением МП (ЭНМП). Сущность ее заключается в снижении активности карбогидраз и других мембранных ферментов слизистой оболочки ТК (СОТК) [3].

В 2017 г. P. Varjú и соавт. сообщили о положительных результатах лечения больных с синдромом раздраженного кишечника диетой с низким содержанием ферментируемых углеводов – олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP). Однако постоянное исключение из рациона многих продуктов (яблоки, груши, вишня, лук, чеснок, грибы, горох, пшеничные макароны, хлеб, молоко, мягкие сыры и пр.) снижает качество жизни. Кроме того,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Бауло Елена Васильевна – врач-лаборант лаб. доклинических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».
E-mail: e.baulo@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-8300-7608

✉ Elena V. Baulo. E-mail: e.baulo@mknc.ru;
ORCID: 0000-0002-8300-7608

The FODMAP diet and the cytoprotector rebamipid increase the activity of carbohydrase in patients with enteropathy with impaired membrane digestion

Elena V. Baulo[✉]

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To show a change in the activity of the mucous membrane of the small intestine enzymes in patients with EWIMD under the influence of a cytoprotector (rebamipid) and a low-FODMAP diet; to assess the quality of life of patients with enteropathy with impaired membrane digestion (EWIMD) with various treatment regimens.

Materials and methods. Eighty four patients with clinical symptoms of EWIMD were examined. Each patient had a biopsy taken from the bulbous part of the duodenum. Enzymes of the mucous membrane of the small intestine were studied: glucoamylase, maltase, sucrose, lactase. Enzyme activity was determined by the Dahlquist method modified by N.I. Belostotsky. Each patient filled out the SF-36 questionnaire after completing the therapy stage. The indicators of physical and social functioning (PF and SF), vital activity (VA), emotional well-being (EW), pain level (PL) were studied.

Results. When studying the activity of the mucous membrane of the small intestine enzymes in patients before treatment, it was revealed that the average value of glucoamylase was 104 ng glucose/mg of tissue, maltase – 564, sucrose – 49.6, lactase – 13.2. After 4 weeks of rebamipid therapy, an increase in glucoamylase from baseline values (before treatment) was 1.8 times ($p<0.005$), maltase 1.4 times ($p<0.005$), sucrose 1.3 times ($p<0.005$), lactase 1.5 times ($p=0.13$). After 8 weeks, a further increase in their activity was detected: glucoamylase increased 2.2 times ($p<0.005$), maltase 1.8 times ($p<0.005$), sucrose 1.7 times ($p=0.021$). The exception was lactase, the activity of which increased 1.3 times ($p=0.449$), compared with the baseline data, in contrast to the 4-week course of therapy. After 12 weeks of rebamipid therapy, glucoamylase increased 3.2 times ($p<0.005$), maltase 3 times ($p<0.005$), sucrose 2.9 times ($p<0.005$), and lactase 1.9 times ($p=0.097$). When studying the activity of enzymes under the influence of the low-FODMAP diet, an increase in the activity of glucoamylase by 2.1 times ($p<0.005$), maltase by 1.7 times ($p<0.005$), sucrose by 2.06 times ($p<0.005$), lactase by 2.22 times ($p<0.005$) was noted. When examining the questionnaire data before the start of treatment, a decrease in VA and EW was revealed (the average values were 44.7 and 50.5, respectively), VA was pronounced (46.58), while the level of PF and SF was satisfactory (78.8 and 62, respectively). After 4 weeks of rebamipid therapy, there was an improvement in all studied indicators. Thus, the level of PF and SF increased to 86 and 78.8, respectively ($p<0.005$), decreased VA to 64.9 ($p<0.005$), there was a tendency to increase in VA and EW (56.3 and 59.73, respectively; $p<0.005$). After 8 weeks, the improvement trend continued. The level of PF and SF reached almost maximum values (98.3 and 92.9, respectively; $p<0.005$), PL continued to decrease (82.2; $p<0.005$), the indicators of VA and EW continued to grow (69.1 and 65.3, respectively; $p<0.005$). After 12 weeks of rebamipid therapy, the maximum values were recorded. Thus, PF and SF were fully restored (100 and 99.16, respectively; $p<0.005$), almost none of the patients recorded pain sensations – the PL reached 100 ($p<0.005$). There were also good indicators for VA and EW (79.83 and 75.3, respectively; $p<0.005$). Under the influence of the low-FODMAP diet, the quality of life level corresponded to the 8-week course of rebamipid (PF – 97, SF – 86.23, PL – 80.6, VA – 66.83, EW – 69.2; $p<0.005$).

Conclusion. Rebamipid at a dose of 300 mg/day consistently increases the activity of carbohydrase the mucous membrane of the small intestine after 4, 8 and 12 weeks of therapy. When following the low-FODMAP diet for 8 weeks, an increase in enzyme activity is also noted. The most pronounced improvement in the quality of life is recorded against the background of 12 weeks of rebamipid therapy.

Keywords: functional intestinal diseases, enteropathy with impaired membrane digestion, disaccharidase deficiency, small intestine mucosa, intestines, low-FODMAP diet, cytoprotector, rebamipid

For citation: Baulo EV. The FODMAP diet and the cytoprotector rebamipid increase the activity of carbohydrase in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):117–121. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202599

длительное следование диете с низким содержанием ферментируемых углеводов способствует нарушению микробиотоза кишечника [4, 5].

Новым направлением в лечении болезней ТК стало открытие способности цитопротектора ребамипида восстанавливать сниженную активность дисахаридаз у больных ЭНМП и уменьшать клинические симптомы пищевой непереносимости [6, 7]. Тем не менее остается недостаточно исследованной связь между снижением активности карбогидраз СОТК, пищевыми интолерантностями у пациентов с ЭНМП и продолжительностью влияния ребамипида на ферментативную активность дисахаридаз [8]. Поэтому представляется актуальным дальнейшее клинико-экспериментальное изучение терапевтического влияния диеты FODMAP и ребамипида на ЭНМП.

Цель исследования – клиническое обоснование применения ребамипида и/или диеты для лечения ЭНМП.

Материалы и методы

Обследованы 84 пациента с симптомами ЭНМП. Каждому пациенту проводилось полное обследование в рамках гастроэнтерологического профиля (гастроскопия с забором биопсии на исключение аутоиммунных/онкологических заболеваний, илеоколоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентген-энтерография, общий анализ крови, стандартный биохимический анализ крови,

общий анализ кала, анализ кала на исключение острых кишечных инфекций), дополнительно выполнялся забор слизистой из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки для изучения ферментативной активности СОТК. Активность карбогидраз определяли по методике А. Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого [9]. Также все пациенты, участвующие в исследовании, проходили анкетирование на оценку уровня качества жизни (шкала SF-36).

Результаты

Вся группа исследуемых ($n=84$) разделена на две большие группы: 1-я группа ($n=30$) соблюдала строгую диету со сниженным содержанием углеводов (low-FODMAP) и получала симптоматическую терапию на протяжении 8 нед; 2-я группа ($n=64$) помимо симптоматической терапии принимала ребамипид 100 мг 3 раза в день. В зависимости от эффективности проводимой терапии пациенты 2-й группы прекращали прием цитопротектора через 4 нед или продолжали прием до 8 или 12 нед. Критериями, по которым оценивалась необходимость продолжения лечения, служили: динамика симптомов, изменение активности ферментов, оценка уровня качества жизни, согласие пациента на продолжение лечения.

При изучении активности ферментов СОТК у пациентов до начала лечения выявлено, что среднее значение глюкоамилазы составило 104 нг глюкозы на 1 мг ткани, мальтазы – 564, сахаразы – 49,6, лактазы – 13,2.

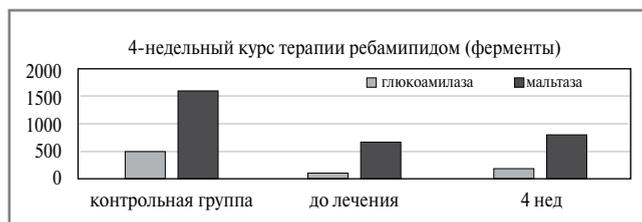


Рис. 1. Активность ферментов СOTК (глюкоамилазы, мальтазы) через 4 нед приема цитопротектора.

Fig. 1. Activity of the enzymes of the small intestine (glucoamylase, maltase) after 4 weeks of cytoprotector.

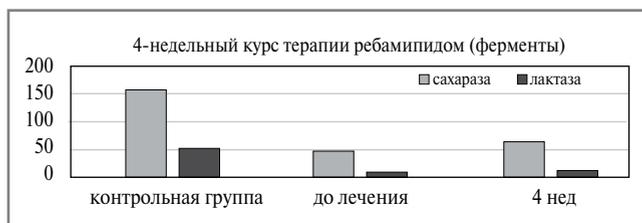


Рис. 2. Активность ферментов СOTК (сахарозы, лактазы) через 4 нед приема цитопротектора.

Fig. 2. Activity of the enzymes of the small intestine (sucrose, lactase) after 4 weeks of cytoprotector.

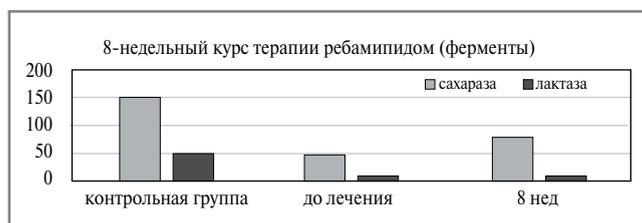


Рис. 3. Активность ферментов СOTК (глюкоамилазы, мальтазы) через 8 нед приема цитопротектора.

Fig. 3. Activity of the enzymes of the small intestine (glucoamylase, maltase) after 8 weeks of cytoprotector.

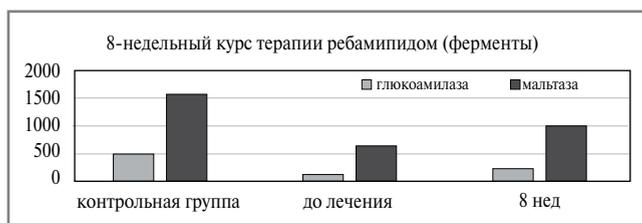


Рис. 4. Активность ферментов СOTК (сахарозы, лактазы) через 8 нед приема цитопротектора.

Fig. 4. Activity of the enzymes of the small intestine (sucrose, lactase) after 8 weeks of cytoprotector.

Через 4 нед терапии ребамипидом выявлено увеличение глюкоамилазы от исходных значений (до лечения) в 1,8 раза ($p < 0,005$), мальтазы – в 1,4 раза ($p < 0,005$), сахарозы – в 1,3 раза ($p < 0,005$), лактазы – в 1,5 раза ($p = 0,13$); **рис. 1, 2.**

Через 8 нед обнаружено дальнейшее увеличение их активности: глюкоамилаза увеличилась в 2,2 раза ($p < 0,005$), мальтаза – в 1,8 раза ($p < 0,005$), сахароза – в 1,7 раза ($p = 0,021$). Исключение составила лактаза, активность которой увеличилась в 1,3 раза ($p = 0,449$) по сравнению с исходными данными в отличие от 4 нед курса терапии (**рис. 3, 4**).



Рис. 5. Активность ферментов СOTК (глюкоамилазы, мальтазы) через 12 нед приема цитопротектора.

Fig. 5. Activity of the enzymes of the small intestine (glucoamylase, maltase) after 12 weeks of cytoprotector.

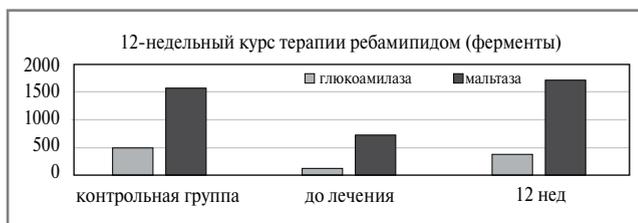


Рис. 6. Активность ферментов СOTК (сахарозы, лактазы) через 12 нед приема цитопротектора.

Fig. 6. Activity of the enzymes of the small intestine (sucrose, lactase) after 12 weeks of cytoprotector.

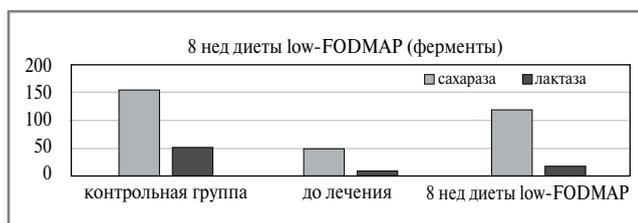


Рис. 7. Активность ферментов СOTК (глюкоамилазы, мальтазы) через 8 нед соблюдения диеты.

Fig. 7. Activity of the enzymes of the small intestine (glucoamylase, maltase) after 8 weeks of diet.

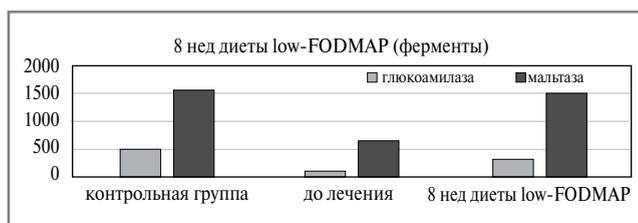


Рис. 8. Активность ферментов СOTК (сахарозы, лактазы) через 8 нед соблюдения диеты.

Fig. 8. Activity of the enzymes of the small intestine (sucrose, lactase) after 8 weeks of diet.

Через 12 нед терапии ребамипидом глюкоамилаза увеличилась в 3,2 раза ($p < 0,005$), мальтаза – в 3 раза ($p < 0,005$), сахароза – в 2,9 раза ($p < 0,005$), а лактаза – в 1,9 раза ($p = 0,097$); **рис. 5, 6.**

При изучении активности ферментов под влиянием диеты low-FODMAP отмечено увеличение активности глюкоамилазы в 2,1 раза ($p < 0,005$), мальтазы – в 1,7 раза ($p < 0,005$), сахарозы – в 2,06 раза ($p < 0,005$), лактазы – в 2,22 раза ($p < 0,005$); **рис. 7, 8.**

При изучении данных анкетирования до начала лечения выявлено снижение жизненной активности (ЖА) и эмоци-

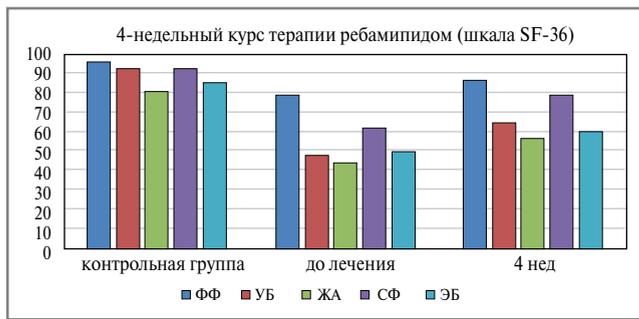


Рис. 9. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 4 нед приема цитопротектора.

Fig. 9. The level of quality of life on the SF-36 scale after 4 weeks of taking the cytoprotector.

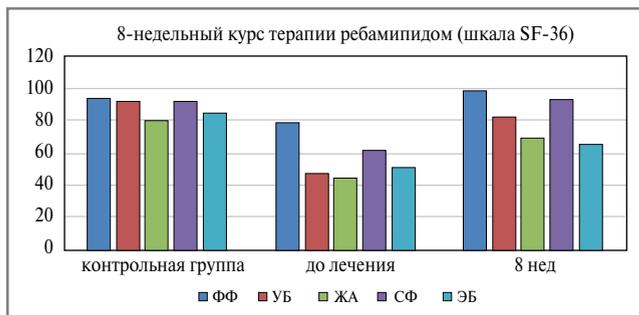


Рис. 10. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 8 нед приема цитопротектора.

Fig. 10. The level of quality of life on the SF-36 scale after 8 weeks of taking the cytoprotector.

онального благополучия – ЭБ (средние значения составили 44,7 и 50,5 соответственно), уровень боли (УБ) оказался выраженным и составил 46,58, при этом уровни физического функционирования (ФФ) и социального функционирования (СФ) являлись удовлетворительными (78,8 и 62 соответственно).

Через 4 нед терапии ребамипидом – улучшение всех изученных показателей. Так, уровни ФФ и СФ увеличились до 86 и 78,8 соответственно ($p < 0,005$), УБ уменьшился до 64,9 ($p < 0,005$), появилась тенденция к увеличению ЖА и ЭБ (56,3 и 59,73 соответственно; $p < 0,005$); **рис. 9.**

Через 8 нед тенденция к улучшению показателей сохранялась. Уровни ФФ и СФ достигали почти максимальных значений (98,3 и 92,9 соответственно; $p < 0,005$), УБ продолжал уменьшаться (82,2; $p < 0,005$), продолжали расти показатели ЖА и ЭБ (69,1 и 65,3 соответственно; $p < 0,005$); **рис. 10.**

Через 12 нед терапии ребамипидом зафиксированы максимальные показатели. Так, полностью восстановились ФФ и СФ (100 и 99,16 соответственно; $p < 0,005$), почти никто из пациентов не фиксировал болевых ощущений – УБ достиг 100 ($p < 0,005$). Также зафиксированы хорошие показатели по ЖА и ЭБ – 79,83 и 75,3 соответственно ($p < 0,005$); **рис. 11.**

Под влиянием диеты low-FODMAP уровень качества жизни соответствовал 8-недельному курсу ребамипида: ФФ – 97, СФ – 86,23, УБ – 80,6, ЖА – 66,83, ЭБ – 69,2 ($p < 0,005$); **рис. 12.**

Обсуждение

При сравнении данных, полученных в исследовании между двумя группами (1 и 2-я группы), выявлено, что

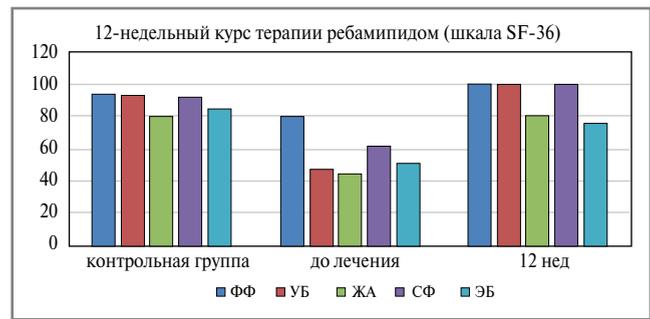


Рис. 11. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 12 нед приема цитопротектора.

Fig. 11. The level of quality of life on the SF-36 scale after 12 weeks of taking the cytoprotector.

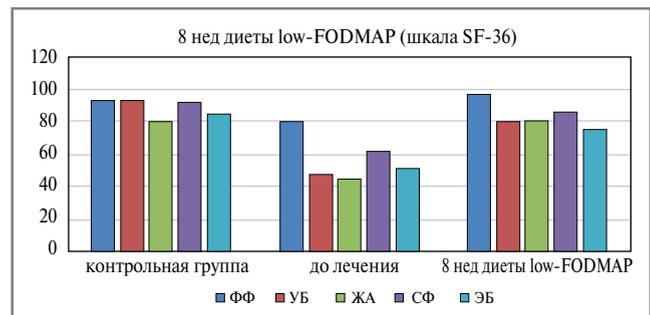


Рис. 12. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 8 нед соблюдения диеты.

Fig. 12. The level of quality of life on the SF-36 scale after 8 weeks of dieting.

лучшие показатели по активности карбогидраз и уровню качества жизни регистрировались на 12-недельной терапии ребамипидом. Однако медленнее всех повышалась активность лактазы.

При сравнении данных, полученных из двух групп, с данными контрольной группы (почти здоровые добровольцы; $n=30$) наиболее устойчивые результаты отмечены на терапии с использованием цитопротектора ребамипида в суточной дозировке 300 мг. При этом установлено, что лучшие результаты достигаются на пролонгированных схемах лечения (8 и 12 нед терапии). Однако влияние диеты со сниженным содержанием углеводов также способствует восстановлению уровня ферментов за счет «разгрузки» ферментативного аппарата щеточной каймы. Стоит учесть, что соблюдение строгой элиминационной диеты в течение продолжительного времени нарушает целостность кишечного микробиома, а это может приводить к возникновению рецидива заболевания. Поэтому данный метод лечения имеет свои ограничения и не может использоваться как основной подход к терапии. В связи с этим наиболее рационально использовать диету low-FODMAP совместно с цитопротектором ребамипидом для достижения наиболее быстрого восстановления СОТК.

Заключение

Ребамипид в дозе 300 мг/сут последовательно повышает активность карбогидраз СОТК через 4, 8 и 12 нед терапии. При соблюдении диеты low-FODMAP в течение 8 нед также отмечается повышение активности ферментов. Наиболее выраженное улучшение уровня качества жизни регистрируется на фоне 12 нед терапии ребамипидом.

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 declares the compliance of her 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.

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.

Список сокращений

ЖА – жизненная активность
 МП – мембранное пищеварение
 СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
 СФ – социальное функционирование
 ТК – тонкая кишка
 УБ – уровень боли

ФФ – физическое функционирование
 ЭБ – эмоциональное благополучие
 ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения
 FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) – диета с низким содержанием ферментируемых углеводов – олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Membranное pishchevarenie. Leningrad: Nauka, 1985 (in Russian)].
2. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Fermentable Sugar Ingestion, Gas Production, and Gastrointestinal and Central Nervous System Symptoms in Patients With Functional Disorders. *Gastroenterology*. 2018;155:1034-44.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.013
3. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian)].
4. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербakov П.Л. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):20-3 [Fadееva NA, Ruchkina IN, Parfenov AI, Shcherbakov PL. Excessive growth of the microflora of the small intestine as a cause of lactose deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(2):20-3 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158720-23
5. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018;31(2):239-55. DOI:10.1111/jhn.12530
6. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical profile of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
7. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelia permeability syndrome in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
8. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
9. Белостоцкий Н.И., Бауло Е.В., Парфенов А.И. Воздействие ребамипида на функциональную топографию ферментов тонкой кишки у крыс в норме. *Терапевтический архив*. 2021;2(прил.):34-5 [Belostotsky NI, Baulo EV, Parfenov AI. Effect of rebamipide on the functional topography of small intestine enzymes in normal rats. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;2(suppl.):34-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2024

Роль данных компьютерно-томографической саркометрии с использованием технологий машинного обучения в прогнозировании послеоперационных исходов у больных раком желудка

В.А. Кукарская[✉], Т.А. Агабабян

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Аннотация

Обоснование. Саркопения является неблагоприятным прогностическим фактором у онкологических больных и имеет особое значение у больных с высоким риском развития нутритивной недостаточности. Наиболее доступным и распространенным способом неинвазивной оценки мышечной массы является саркометрия методом компьютерной томографии (КТ). Однако его клиническое использование ограничено увеличением трудоемкости ручного измерения мышечной массы на КТ-изображении.

Цель. Оптимизировать применение КТ-саркометрии на дооперационном этапе комбинированного лечения у больных раком желудка (РЖ) для стратификации риска возникновения послеоперационных осложнений с помощью разработанного программного ассистента.

Материалы и методы. На I этапе создан «датасет», содержащий 207 КТ-изображений, с помощью которого произведено обучение модели сегментации мышечной ткани. На относительно малой обучающей выборке достигнуто значение коэффициента схожести Дайса 0,91. На II этапе исследования проанализирована частота встречаемости саркопении у обследованных больных до проведения неoadъювантной химиотерапии и непосредственно перед гастрэктомией. Саркопения отмечена у 41 (63%) из 65 больных и у 50 (77%) больных после проведения неoadъювантной химиотерапии. Послеоперационные осложнения диагностированы у 12 (19%) из 65 больных. Корреляции между частотой их возникновения и мышечным статусом больных не выявлено ($p=0,392$), однако осложнения тяжелой степени (\geq IIIb по классификации Clavien–Dindo) выявлены только в группе больных саркопенией ($p<0,001$).

Результаты. Таким образом, предоперационная саркопения, выявленная на КТ, является фактором риска развития тяжелых послеоперационных осложнений у пациентов с РЖ, перенесших гастрэктомию. Внедрение технологий глубокого обучения в клиническую практику облегчает оценку саркопении у больных РЖ.

Ключевые слова: саркопения, компьютерная томография, рак желудка, послеоперационные осложнения, неoadъювантная химиотерапия, скелетно-мышечный индекс, искусственный интеллект, программное обеспечение

Для цитирования: Кукарская В.А., Агабабян Т.А. Роль данных компьютерно-томографической саркометрии с использованием технологий машинного обучения в прогнозировании послеоперационных исходов у больных раком желудка. Терапевтический архив. 2024;96(2):122–126. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202598

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of computed tomographic sarcometry data using machine learning technologies in predicting postoperative outcomes in patients with gastric cancer

Valeriia A. Kukarskaia[✉], Tatev A. Agababyan

Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

Abstract

Background. Sarcopenia is a negative prognostic factor in cancer patients. This is important in patients at high risk of developing nutritional deficiency. Determination of the skeletal muscle index (SMI) with the help of computed tomography (CT) the method of choice to is diagnostics of sarcopenia. However, the clinical use of CT is limited by the increased time required to manually measure muscle mass from CT-images.

Aim. To improve the use of CT sarcometry at the preoperative stage of combined treatment in patients with gastric cancer to stratify the risk of postoperative complications using the developed software assistant.

Materials and methods. At the first stage, a “dataset” was created. It contained 207 CT images. It was used to train a muscle tissue segmentation model. The Dice’s similarity coefficient was achieved at a value of 0.91 on a small training set. At the second stage of the study analyzed the incidence of sarcopenia in the examined patients before neoadjuvant chemotherapy and immediately before gastrectomy; 41 (63%) of 65 patients had sarcopenia in the study group and in 50 (77%) patients after neoadjuvant chemotherapy. Postoperative complications were diagnosed in 12 (19%) of 65 patients. There was no correlation between the frequency of their occurrence and the muscular status of patients ($p=0.392$), however severe complications (\geq IIIb according to the Clavien–Dindo classification) were detected only in the group of patients with sarcopenia ($p<0.001$).

Results. As a result, preoperative sarcopenia is a negative factor in the development of severe postoperative complications in patients with gastric cancer who have undergone gastrectomy. The introduction of deep learning technologie to clinical practice can facilitate the assessment of muscle tissue parameters in patients with cancer.

Keywords: sarcopenia, computed tomography, gastric cancer, postoperative complications, neoadjuvant chemotherapy, skeletal muscle index, artificial intelligence, software

For citation: Kukarskaia VA, Agababyan TA. The role of computed tomographic sarcometry data using machine learning technologies in predicting postoperative outcomes in patients with gastric cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):122–126. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202598

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кукарская Валерия Андреевна – клин. ординатор отд-ния лучевой диагностики. E-mail: kukalery@mail.ru; ORCID: 0009-0001-4872-3182

[✉]Valeriia A. Kukarskaia. E-mail: kukalery@mail.ru; ORCID: 0009-0001-4872-3182

Агабабян Татев Артаковна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Tatev A. Agababyan. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в мире по заболеваемости и 3-е – по смертности от онкологических заболеваний, являясь одной из наиболее распространенных и серьезных злокачественных опухолей [1]. РЖ сопровождается расстройством пищевого поведения в сочетании с повышенным потреблением метаболитов при онкологическом заболевании, и вероятность развития саркопении (согласно определению Европейского консенсуса саркопении – это уменьшение мышечной массы тела и снижение мышечных функций [2]) у этой категории больных выше, чем в общей популяции людей [3]. Данные литературы свидетельствуют, что саркопения оказывает негативное влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения опухолевого процесса различной локализации [4–6].

Вычисление скелетно-мышечного индекса (СМИ) с помощью компьютерной томографии (КТ) является одним из распространенных и достоверных методов диагностики саркопении. Расчет СМИ формируется за счет площади поперечного сечения поясничной мышцы с поправкой на квадрат роста на уровне LIII позвонка [7]. Следует отметить, что КТ по клиническим рекомендациям в настоящее время включена в состав диагностических алгоритмов плановых исследований для диагностики, стадирования, наблюдения и оценки ответа на терапию у онкологических больных. Для оценки структуры тела не нужно проводить дополнительных рентгенологических исследований и тем самым подвергать пациента лучевой нагрузке.

Однако клиническое использование этой методики ограничено за счет возрастания времени на ручные измерения мышечной массы на КТ-изображении.

Целью исследования явилась оптимизация применения КТ-саркометрии на дооперационном этапе комбинированного лечения у больных РЖ для стратификации риска возникновения послеоперационных осложнений с помощью разработанного программного ассистента.

Материалы и методы

Создан «датасет», содержащий 207 КТ-изображений, с которым произведено обучение модели сегментации мышечной ткани, имеющей архитектуру U-Net.

Далее проанализированы данные 65 пациентов (женщины – 25, мужчины – 40) с морфологически верифицированным диагнозом РЖ в возрасте от 33 до 80 лет, которые получили комбинированное лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии». Все больные на I этапе комбинированного лечения получили неoadьювантную химиотерапию (НХТ) по схеме FLOT, а далее выполнялась гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. КТ выполняли до начала НХТ и через 3,5–5 нед после ее завершения с целью дооперационного стадирования и оценки ответа опухоли на проводимое лечение, а в послеоперационном периоде – при наличии клинических показаний для диагностики ранних послеоперационных осложнений.

После проведения КТ органов брюшной полости и оценки изменений согласно стандартным задачам, стоящим перед исследованием, проводили постпроцессорную обработку данных, включающую в себя выбор наиболее качественного КТ-среза на уровне LIII позвонка с относительно четкими границами периметра мышц живота и тела позвонка. Выбор уровня сегментации обусловлен тем, что, по данным литературы, отмечена выраженная корреляция между результатами измерения площадей скелетной мускулатуры и жировой ткани на уровне тела LIII позвонка и общим объемом мышечного и жирового компонентов тела.

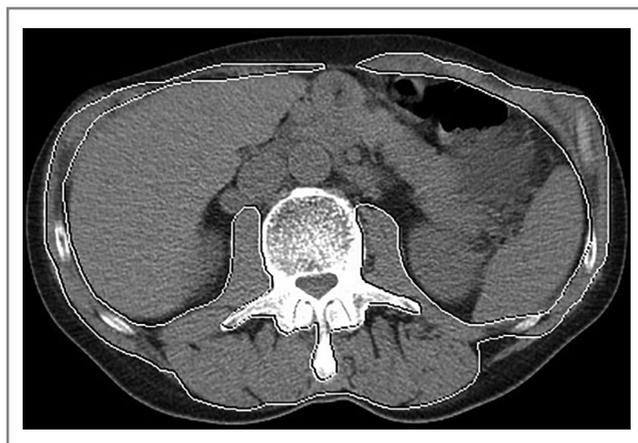


Рис. 1. Аксиальный КТ-срез. Пациент А. КТ-саркометрия на уровне LIII позвонка до операции. Площадь выделенной зоны 130 см², СМИ – 32 см²/м². Саркопения.

Fig. 1. Axial CT slice. Patient A. Computed tomography sarcometry at the level of the LIII vertebra before surgery. The area of the allocated zone is 130 cm², and the SMI is 32 cm²/m². Sarcopenia.

Далее на выбранном срезе КТ производился автоматический расчет площади поперечного сечения сегментированных скелетных мышц на этом уровне (параспинальные, поясничные мышцы, а также прямые, косые и поперечные мышцы живота).

Саркопения оценивалась на основании определения СМИ, который рассчитывался путем определения площади скелетных мышц на уровне LIII позвонка с поправкой на квадрат роста [4].

Состояние мышечной ткани расценивали как саркопению при пороговых значениях СМИ ниже 55 см²/м² для мужчин и 39 см²/м² – для женщин [8].

Степень послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien–Dindo [9] (рис. 1).

С помощью программы SPSS.v.20 производилась статистическая обработка данных, а для определения достоверных различий между группами и подгруппами больных использовали непараметрические методы сравнения (Т-критерий Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона). Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

На текущем этапе программное средство представляет собой прототип, реализующий основные операции по анализу снимков КТ с помощью технологий компьютерного зрения.

В настоящий момент использован набор данных, содержащий 207 снимков, произведено первичное обучение модели сегментации мышечной ткани (т.е. выделения пикселей, относящихся к области интереса). Эта модель имеет архитектуру U-Net, которая наиболее хорошо зарекомендовала себя в решении задач сегментации медицинских снимков.

Программный модуль в настоящий момент с КТ-снимками на уровне LIII позвонка производит автоматическую сегментацию мышечной ткани; определяет площадь области интереса, а также минимальных, максимальных и средних значений области интереса в единицах шкалы Хаунсфилда (Hounsfield units – HU); визуализирует контуры мышечной ткани поверх исходных снимков и наносит необходимые значения (рис. 2).

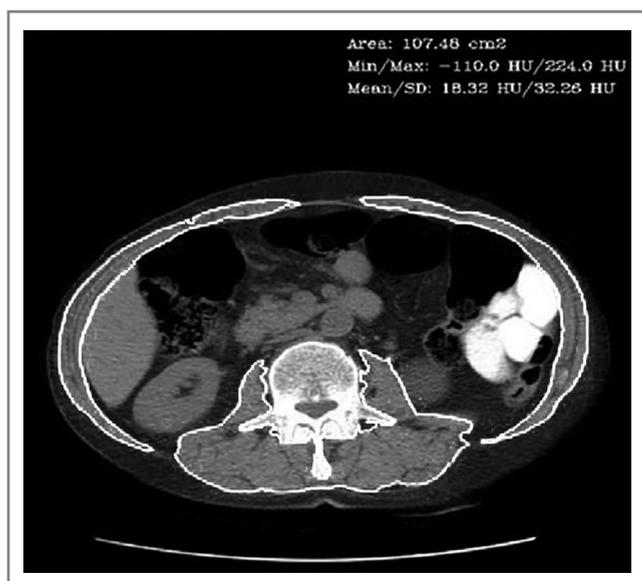


Рис. 2. Аксиальный КТ-срез. Контур мышечной ткани поверх исходных снимков.

Fig. 2. Axial computed tomography slice. Muscle tissue contours over of the original images.

Первичное обучение продемонстрировало перспективность выбранного подхода сегментации: на относительно малой обучающей выборке достигнуто значение коэффициента схожести Дайса (Dice similarity coefficient – DSC) 0,91.

В рамках развития программного решения предполагается дообучение моделей на расширенной выборке, что повысит точность сегментации, создание пользовательского интерфейса с возможностью загрузки подлежащих обработке файлов DICOM и удобного представления результатов обработки пользователю-рентгенологу.

Второй этап нашего исследования начался с анализа частоты встречаемости саркопении у группы больных до начала проведения НХТ (табл. 1).

По результатам табл. 1 можно увидеть, что довольно высока распространенность саркопении у больных РЖ, так как она выявлена у 41 (63%) из 65 больных.

У этой же группы больных после 4 циклов НХТ по схеме FLOT саркопения отмечена у 50 (77%) больных.

Проанализировав СМИ у 41 больного с саркопенией до начала лечения, мы обнаружили, что у 31 (76%) больного СМИ уменьшился, а у остальных 10 (24%) СМИ увеличился, но остался ниже нормы. Вместе с тем у 9 (38%) из 24 больных до лечения не выявлено саркопении, а после завершения 4 циклов НХТ отметились ее появление.

По нашим данным можно прийти к выводу, что проводимая НХТ может усугублять состояние мышечного статуса у больных РЖ.

Третий этап анализа заключался в анализе послеоперационных осложнений. Они выявлены у 29 (45%) из 65 больных. Степени данных осложнений у этих больных по классификации Clavien–Dindo: I степень – у 13 (45%), II степень – у 5 (17%), IIIa степень – у 2 (7%), IIIb степень – у 6 (21%), IV степень – у 2 (7%), V степень – у 1 (3%) из 29.

В табл. 2 показана оценка частоты развития послеоперационных осложнений в зависимости от наличия или отсутствия саркопении.

Отдельно отобрана группа с частотой развития тяжелых послеоперационных осложнений (\geq IIIb по класси-

Таблица 1. Частота встречаемости саркопении у больных до начала проведения НХТ

Table 1. Frequency of occurrence of sarcopenia in patients before neoadjuvant chemotherapy

Наличие саркопении	Число пациентов, абс. (%)		Всего пациентов, абс. (%)
	мужчин	женщин	
Есть	27 (67)	14 (56)	41 (63)
Нет	13 (33)	11 (44)	24 (37)
Всего	40 (100)	25 (100)	65 (100)

Таблица 2. Частота развития послеоперационных осложнений у больных в зависимости от наличия или отсутствия саркопении

Table 2. The frequency of development of postoperative complications in patients depending on the presence or absence of sarcopenia

Проявления осложнений	Наличие саркопении, абс. (%)		Всего пациентов, абс. (%)	p
	есть	нет		
	Есть	23 (46)		
Нет	27 (54)	9 (60)	36 (55)	
Всего	50 (100)	15 (100)	65 (100)	

кации Clavien–Dindo), а именно: несостоятельность швов анастомоза – 6 больных, панкреонекрозы – 2 больных, смерть – 1 больной. Именно в группе больных с саркопенией у 9 (31%) из 29 больных проявлялись тяжелые послеоперационные осложнения.

Можно сделать вывод, что частота проявления послеоперационных осложнений в группе исследованных больных с саркопенией и без нее после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 статистически не отличалась, вместе с тем тяжелые осложнения встречались только в группе больных с саркопенией.

Обсуждение

Саркопения – это сложный синдром, который в основном связан со старением, но именно рак может являться одной из причин его развития. В статье К. Fearon и соавт. [5] пришли к выводу, что потеря жира или уменьшение скелетных мышц могут быть основными причинами, связанными с опухолью, а также недоедание, которое можно связать с послеоперационными осложнениями и смертностью. Именно метаболизм скелетной мускулатуры, а также повышенный уровень распада могут быть сигналами усиленного катаболизма у онкологических больных и замедления функций органов, что всерьез влияет на физиологию организма, качество жизни пациента, толерантность к лечению [5].

У онкологических больных в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса существует связь частоты встречаемости саркопении. Чаще всего (в 60–85% случаев) наблюдается нарушение питания при опухолях органов пищеварения, на 2-м месте (в 45–60% случаев) – при опухолях органов дыхания, а реже – при раке молочной железы, матки и яичников (в 30–40% случаев) [10]. Если судить по результатам нашего исследования, то частота встречаемости саркопении составляет

63,1% среди пациентов с РЖ, что соответствует данным литературных источников. Также после проведения НХТ по данным нашего исследования увеличилась частота саркопении до 76,9%, что свидетельствует о том, что проведение этого лечения негативно влияет на состояние мышечной массы. Наши результаты в целом соответствуют литературным данным [11].

При КТ-исследовании брюшной полости, которое считается одним из наиболее распространенных и достоверных методов диагностики саркопении, на уровне LIII позвонка можно измерить площадь поперечного сечения скелетных мышц. Площадь мышечной и жировой ткани, измеренная на уровне поясничного позвонка, достоверно коррелирует с объемом скелетной мускулатуры и жировой клетчатки всего тела у здоровых людей [7]. В качестве пороговых значений СМИ при саркопении, которые приняты международным консенсусом экспертов по раковой кахексии, принимались следующие: ниже $39 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин и $55 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин, поэтому эти значения использованы в нашем исследовании [12].

Данные по предоперационной саркопении, имеющиеся в мировой литературе, могут предположить, что предоперационная саркопения может являться предиктором неблагоприятного послеоперационного исхода у онкологических больных [4]. Так, С. Zhou и соавт. [13] не обнаружили значительной разницы у больных с послеоперационными осложнениями III степени и выше по классификации Clavien–Dindo. Однако, по данным Н. Otsuji и соавт. [8] и Y. Fukuda и соавт. [9], частота развития осложнений достоверно различима, только если осложнения имеют III и выше степени по классификации Clavien–Dindo. Именно данным этих авторов соответствуют наши данные.

В работе J. Burns и соавт. [14] предлагается применение архитектуры U-Net, для обучения используется набор данных, включающий размеченные вручную снимки 102 пациентов. Усредненный DSC для всех сегментируемых в исследовании групп мышц составляет 0,93. L. Ackermans и соавт. [15] предлагают подход к сегментации мышц и жировой ткани по снимкам КТ на уровне позвонка LIII у пациентов с политравмой, в качестве архитектуры используется U-Net, модель обучена на снимках 3413 пациентов, достигнут средний DSC для мышечной ткани 0,926.

Главные достоинства рассмотренных работ заключаются в том, что данные для исследований собираются в медицинских центрах и размечаются квалифицированными рентгенологами, а также в том, что результаты востребованы и протестированы в условиях клинической практики. Однако в большинстве исследований мало внимания уделяется технической реализации решений: предварительной обработке снимков, сравнению различных архитектур методов постобработки масок сегментации. Стоит отметить отсутствие готового программного обеспечения для точной

сегментации мышечной ткани по снимкам КТ на уровне позвонка LIII на российском рынке. В связи с этим возникла потребность в реализации собственного программного обеспечения. Разработанный в ходе нашего исследования программный модуль позволяет в автоматическом режиме сегментировать мышечную ткань по снимкам КТ на уровне позвонка LIII. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность применения компьютерного зрения для оценки показателей мышечной ткани.

Заключение

Таким образом, РЖ часто сопровождается развитием саркопении. До и после проведения НХТ КТ-исследование позволяет оценить состояние мышечной массы. Саркопения, выявленная в предоперационном периоде с помощью КТ, у больных РЖ является фактором риска развития тяжелых послеоперационных осложнений после проведения гастрэктомии. Внедрение технологий машинного обучения в клиническую практику может облегчить оценку показателей состава тела у больных РЖ и позволит скорректировать нутритивный статус с учетом индивидуальных особенностей онкологического больного.

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.

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.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография
НХТ – неoadьювантная химиотерапия
РЖ – рак желудка

СМИ – скелетно-мышечный индекс
DSC (Dice similarity coefficient) – коэффициент схожести Дайса

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyie

novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].

2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
3. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2241-9. DOI:10.21873/anticancer.13340
4. Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Федоринов Д.С., Лядов В.К. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23(1):141-7 [Dikova TS, Zatssepina AYU, Fedorinov DS, Lyadov VK. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):141-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200715
5. Fearon KC, Jenkins JT, Carli F, Lassen K. Patient optimization for gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*. 2013;100(1):15-27. DOI:10.1002/bjs.8988
6. Shi B, Liu S, Chen J, et al. Sarcopenia is Associated with Perioperative Outcomes in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):213-22. DOI:10.1159/000504283
7. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022;127(3):228-237. DOI:10.1007/s11547-022-01450-3
8. Otsuji H, Yokoyama Y, Ebata T, et al. Preoperative sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *World J Surg*. 2015;39(6):1494-500. DOI:10.1007/s00268-015-2988-6
9. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2016;19(3):986-93. DOI:10.1007/s10120-015-0546-4
10. Хорошилов И.Е. Кахексия и саркопения у онкологических пациентов: диагностика и лечебная тактика. *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(1):36-46 [Khoroshilov IE. Cachexia and sarcopenia at oncological patients: diagnostics and treatment tactics. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2020;1(1):36-46 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinutr20650
11. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., и др. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Современная Онкология*. 2021;23(3):519-24 [Brish NA, Semiglazova TY, Karachun AM, et al. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):519-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.3.201075
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
13. Zhou CJ, Zhang FM, Zhang FY, et al. Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy. *J Surg Res*. 2017;211:137-46. DOI:10.1016/j.jss.2016.12.014
14. Burns JE, Yao J, Chalhoub D, et al. A Machine Learning Algorithm to Estimate Sarcopenia on Abdominal CT. *Acad Radiol*. 2020;27(3):311-20. DOI:10.1016/j.acra.2019.03.011
15. Ackermans LLGC, Volmer L, Wee L, et al. Deep Learning Automated Segmentation for Muscle and Adipose Tissue from Abdominal Computed Tomography in Polytrauma Patients. *Sensors (Basel)*. 2021;21(6):2083. DOI:10.3390/s21062083

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2024

Нутриционный статус у больных распространенным раком поджелудочной железы

М.А. Кирюкова^{✉1}, Д.С. Бордин¹⁻³, Л.Г. Жукова¹, Е.А. Дубцова¹, И.Е. Хатков^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) встречается у большинства больных распространенным раком поджелудочной железы (РПЖ) и чаще – при локализации в головке поджелудочной железы (ГПЖ). Однако диагностике ВНПЖ и оценке нутриционного статуса (НС) уделяется недостаточное внимание, что негативно отражается на результатах лечения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включившее 158 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Для сравнения частоты встречаемости клинических и лабораторных параметров НС со значениями ниже нижней границы нормы в зависимости от локализации опухоли в ПЖ использован расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ) с оценкой значения p по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты. Определение уровня фекальной эластазы для диагностики ВНПЖ проводилось только 19 (12%) пациентам. В данной группе частота ВНПЖ составила 73,6%. Заместительная ферментная терапия в минимальной достаточной дозе назначалась 17,1% пациентов общей группы. Уровень гемоглобина, эритроцитов и альбумина ниже нижней границы нормы встречался у больных с образованием в головке ПЖ соответственно в 2,742 (95% ДИ 1,27–5,92), 3,788 (95% ДИ 1,554–9,232) и 9,767 (95% ДИ 1,255–76,027) раза чаще по сравнению с больными, у которых рак локализовался в теле–хвосте ПЖ. У пациентов с образованием в головке ПЖ по сравнению с пациентами с образованием в теле–хвосте ПЖ оказались ниже уровни гемоглобина (медианы 125 г/л vs 132 г/л соответственно), эритроцитов (4,19 млн/мкл vs 4,51 млн/мкл), общего белка (69,6 г/л vs 71,5 г/л) и альбумина (40,1 г/л vs 42 г/л), а также значения нутриционных индексов: прогностического нутриционного индекса, индекса нутриционного риска, индекса соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов и прогностического иммунного нутриционного индекса.

Заключение. Диагностика и лечение ВНПЖ у больных РПЖ остаются вне поля зрения врачей. Значения параметров НС у больных РПЖ с опухолью в головке ниже, чем у больных с образованием в теле–хвосте ПЖ, что отражает вклад ВНПЖ.

Ключевые слова: распространенный рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нутриционный статус

Для цитирования: Кирюкова М.А., Бордин Д.С., Жукова Л.Г., Дубцова Е.А., Хатков И.Е. Нутриционный статус у больных распространенным раком поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2024;96(2):127–133. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202600

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Nutritional status in advanced pancreatic cancer

Mariia A. Kiriukova^{✉1}, Dmitry S. Bordin¹⁻³, Liudmila G. Zhukova¹, Elena A. Dubtsova¹, Igor E. Khatkov^{1,2}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) occurs in most patients with advanced pancreatic cancer (PC) and even more often when a tumor is localized in the head of the pancreas. However, insufficient attention is paid to the diagnosis of EPI and assessment of nutritional status, which negatively affects the results of treatment.

Materials and methods. One hundred fifty eight patients with primary diagnosed locally advanced and metastatic PC were included in the retrospective study. We used the calculation of the odds ratio with 95% CI with an assessment of the p value using the Pearson χ^2 test to compare the incidence of clinical and laboratory parameters of nutritional status with values below the lower limit of normal (LLN) depending on the location of the tumor in the pancreas.

Results. Fecal elastase test was performed in only 19 (12%) patients. In this group, the incidence of EPI was 73.6%. Pancreatic enzyme replacement therapy in the minimal sufficient dose was prescribed in 17.1% of the general cohort. The level of hemoglobin, erythrocytes and albumin below the LLN was found in patients with the tumor in the pancreatic head, respectively, 2.742 (95% CI 1.27–5.92), 3.788 (95% CI 1.554–9.232) and 9.767 (95% CI 1.255–76.027) times more often than in patients with cancer in the body-tail of the pancreas. In patients with the tumor in the pancreatic head, the lower levels of hemoglobin (median 125 g/l vs 132 g/l, respectively), erythrocytes (4.19 mil/ μ l vs 4.51 mil/ μ l), total protein (69.6 g/l vs 71.5 g/l), and albumin (40.1 g/l vs 42 g/l), as well as the values of nutritional indices: prognostic nutritional index, nutritional risk index, hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet ratio index, and prognostic immune nutritional index were observed.

Conclusion. Diagnosis and treatment of EPI remains inadequately attended. The values of nutritional status parameters in patients with PC in the head are lower than in patients with a tumor in the body-tail of the pancreas, which reflects the contribution of EPI.

Keywords: advanced pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, nutritional status

For citation: Kiriukova MA, Bordin DS, Zhukova LG, Dubtsova EA, Khatkov IE. Nutritional status in advanced pancreatic cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):127–133. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202600

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кирюкова Мария Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.kirukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-6946-3826

✉ Mariia A. Kiriukova. E-mail: m.kirukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-6946-3826

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия поджелудочной железы (ПЖ) и имеющая на сегодня один из самых неблагоприятных прогнозов среди других злокачественных новообразований (ЗНО). Низкая продолжительность жизни во многом обусловлена поздней диагностикой. Так, 5-летняя выживаемость больных с локализованным процессом составляет 44,3%, с регионарными метастазами – 16,2%, а с отдаленными – всего 3,2% [1].

Помимо противоопухолевых препаратов на результаты лечения РПЖ влияют и факторы, меняющие питание пациента и, как следствие, его нутриционный статус (НС), например изменения вкусовых предпочтений, потеря аппетита, болевой синдром, появление тошноты, рвоты и диареи, которые могут развиваться на фоне терапии или быть связаны с опухолью непосредственно [2]. Некоторые состояния, связанные с РПЖ, доказали свою связь с выживаемостью таких больных, среди них – синдром раковой анорексии-кахексии [3–6], саркопения [7, 8], внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) [9]. Последняя представляет собой краеугольный камень в нутриционной недостаточности таких больных, однако часто не диагностируется и не компенсируется в адекватном объеме. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ не уделяется должного внимания выявлению и коррекции ВНПЖ, а также ее роли в поддержке НС, однако эта проблема крайне актуальна. Результаты исследования С. Forsmark и соавт. показали, что среди более 30 тыс. больных РПЖ исследование на уровень фекальной эластазы проводилось только 1,9%, заместительную ферментную терапию (ЗФТ) получали только 22%, а в адекватной дозе – только 5,5% из них [10]. Следовательно, экзокринная недостаточность не выявляется и не корректируется в достаточном объеме [11, 12], хотя лечение экзокринной недостаточности является доказанным фактором, способствующим увеличению срока жизни больных РПЖ [13–16].

Метаанализ 2020 г., включивший 11 исследований, показал, что ВНПЖ встречается у 72% больных распространенным РПЖ: более чем у 1/2 больных с образованием в головке и более чем у 1/3 больных с образованием в теле-хвосте ПЖ [17]. ВНПЖ у больных с опухолью в головке ПЖ встречалась более чем в 3 раза чаще, чем у больных с ЗНО в теле-хвосте. Назначение же ЗФТ увеличивало вы-

живаемость больных распространенным РПЖ почти на 1/3 (12,6±12,9 мес vs 8,7±10,7 мес; $p=0,002$) [17].

НС оценивается по клиническому и лабораторным параметрам, в том числе с помощью нутриционных индексов, при расчете которых учитываются абсолютное число лимфоцитов и уровень альбумина. Лимфопения при логистической регрессии являлась связанной с 13-кратным риском развития неблагоприятных исходов (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–11,1; $p=0,023$). Помимо этого в группе с абсолютным числом лимфоцитов менее 29,7% по сравнению с контрольной отмечалась более высокая смертность: 6-месячная – 32% vs 0 ($p=0,04$), 1-летняя – 87% vs 22% ($p=0,0008$), 18-месячная – 96% vs 37% ($p=0,0018$) [18]. Среди известных сложных шкал у больных РПЖ оценивалось влияние шкалы контроля НС (CONUT) [19, 20] и прогностического нутриционного индекса (PNI) [21, 22], однако значение других инструментов, например индекса соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов, тромбоцитов (HALP) и прогностического иммунного нутриционного индекса (PINI), у больных данной группы не изучалось.

Таким образом, при РПЖ НС определяется не только самим опухолевым процессом, но и ВНПЖ, выявлению и коррекции которой уделяется недостаточное внимание. Это определяет актуальность диагностики ВНПЖ и оценки НС у больных РПЖ.

Цель исследования – оценить НС больных распространенным РПЖ до начала химиотерапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезни пациентов, больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, проходивших лекарственное лечение в отделении химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2017 по 2022 г.

Больные включались в исследование согласно следующим критериям:

1. Возраст более 18 лет.
2. Диагноз РПЖ, классифицированный по системе TNM как T4, N любое, M0 или T любое, N любое, M1, установленный первично.
3. Запланированное начало химиотерапии в условиях отделения химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».
4. Отсутствие синхронных или метасинхронных ЗНО других локализаций.

Информация об авторах / Information about the authors

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, 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 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6556-7505

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4088-8118

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

Liudmila G. Zhukova. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Elena A. Dubtsova. ORCID: 0000-0002-6556-7505

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients**

Параметр	n=158	Доля, %
Пол		
Мужчины	72	45,6
Женщины	86	54,4
Расположение образования		
Головка ПЖ	101	63,9
Тело и/или хвост ПЖ	57	36,1
Распространение образования		
Местно-распространенный РПЖ	69	43,7
Метастатический РПЖ	89	56,3

Таблица 2. Распределение пациентов по объективному статусу**Table 2. Patient status distribution**

Объективный статус по ECOG	n=158	Доля, %
ECOG 0	27	17,1
ECOG 1	128	81,0
ECOG 2	3	1,9

Таблица 3. Количественные параметры клинико-демографической характеристики группы пациентов**Table 3. Quantitative data on the clinical-demographic characteristics of the patient group**

Клинические параметры	Медиана	Интерквартильный размах
Возраст, лет	61,0	56,0–68,0
Индекс коморбидности Чарльсона	7	5–8
Размер опухоли, мм	40	30,3–53,0

Критерии невключения и исключения:

1. Отсутствие электронной истории болезни.
2. Отсутствие результатов лабораторных (клинический и биохимический анализы крови) исследований в электронной истории болезни.
3. Начало лекарственного лечения по поводу рецидива или прогрессирования РПЖ после лечения любого вида, проведенного в прошлом.
4. Проведение лучевой терапии.

На основании перечисленных критериев в финальную группу из 448 прошедших лечение больных вошли 158 пациентов. Для оценки соматического статуса пациентов использовался индекс коморбидности Чарльсона, который рассчитывался по стандартной методике [23]. Данные о манифестации ЗНО, клинической картине и жалобах больных собраны из электронных историй болезни. ВНПЖ достоверно устанавливалась при уровне фекальной эластазы менее 200 мкг/г. Назначение ЗФТ регистрировалось, если фигурировало хотя бы в одной из историй болезни пациента во время получения химиотерапии. Наличие у пациента сахарного диабета (СД) отмечалось при его присутствии в диагнозе, при упоминании его в списке сопутствующих

или перенесенных заболеваний в анамнезе жизни или при перечислении сахароснижающих препаратов в списке принимаемых ежедневно медикаментов. Всем больным перед началом каждого курса лекарственного лечения проводился комплекс лабораторных исследований, включавший в себя клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ крови на онкомаркер СА19-9, общий анализ мочи. На основании числовых результатов лабораторных исследований перед началом лекарственного лечения рассчитывался ряд нутриционных индексов: PNI [21], NRI – индекс нутриционного риска [24], HALP [25], PINI [26].

Для сравнения частоты встречаемости симптомов и признаков в зависимости от локализации образования использован расчет отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ с оценкой значения p по точному критерию Фишера при минимальном предполагаемом числе менее 10 и по критерию χ^2 Пирсона при минимальном предполагаемом числе более 10 и оценкой силы связи между признаками по значению V Крамера согласно рекомендациям Rea&Parker. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол заседания Локального этического комитета №5/2021 от 26.05.2021). Ввиду ретроспективного дизайна исследования и отсутствия интервенций одобрения формы информированного добровольного согласия и ее подписания пациентами не требовалось.

Результаты

Клиническая характеристика 158 больных распространенным РПЖ, вошедших в исследование, представлена в табл. 1–3.

У 63,9% опухоль располагалась в головке ПЖ, на метастатической стадии заболевание диагностировано у 56,3% (см. табл. 1). Большинство (81%) пациентов находились в объективном статусе 1 по ECOG (см. табл. 2). СД диагностирован у 39 (24,7%) больных. У 26 и 10 больных отмечались типы 2 и 3с (панкреатогенный) соответственно, у 3 больных по данным электронных историй болезни точнее не удалось установить тип СД, а у 5 – получаемое лечение.

Ретроспективный анализ показал, что уровень фекальной эластазы определялся только у 19 (12%) больных. ВНПЖ по данным уровня фекальной эластазы выявлена у 14 (73,6%) больных из 19, кому проводилось соответствующее исследование. В группе с опухолью в теле и/или хвосте ПЖ определение фекальной эластазы проводилось только у 5 (3,2%) пациентов по сравнению с 14 (8,9%) пациентами с образованиями в головке ПЖ, а ВНПЖ по данным фекальной эластазы выявлена у 3 и 11 больных этих групп соответственно (60 и 78,6%). ЗФТ в дозах от 30 000 до 200 000 Ед липазы в сутки рекомендована почти 40% пациентов, причем в минимально достаточной дозе 95 000 Ед липазы – только 17,1% всей группы.

Клиническая картина и НС у больных распространенным РПЖ перед началом химиотерапии в зависимости от локализации образования

С учетом предположения о большей вероятности наличия ВНПЖ у больных с образованием в головке ПЖ в отличие от таковых с образованием в теле-хвосте ПЖ проанализированы частота симптомов, назначения ЗФТ и встречаемости нутриционных лабораторных параметров со значениями ниже нижней границы нормы (НГН) в зави-

Таблица 4. Частота встречаемости клинических симптомов и лабораторных параметров НС со значениями ниже НГН до начала химиотерапии в зависимости от локализации образования**Table 4. Frequency of clinical symptoms and laboratory parameters of nutritional status. Lower limit values of normal before chemotherapy depending on localization of malignant neoplasm**

Симптом/ параметр	Всего (n=158)	%	Локализация образования в ПЖ				ОШ	95% ДИ	p	V Кра- мера
			головка (n=101)		тело-хвост (n=57)					
			абс.	%	абс.	%				
Слабость	74	46,84	47	46,5	27	47,4	0,967	0,505–1,853	0,92	0,008
Лихорадка	7	4,43	6	5,9	1	1,8	3,537	0,415–30,139	0,423	0,098
Снижение аппетита	9	5,70	6	5,9	3	5,3	1,137	0,273–4,73	1	0,014
Тошнота	14	8,86	9	8,9	5	8,8	1,017	0,324–3,197	1	0,002
Рвота	6	3,80	5	5	1	1,8	2,917	0,332–25,601	0,42	0,08
Отрыжка	3	1,90	2	2	1	1,8	1,131	0,1–12,757	1	0,008
Боли в животе различной локализации	113	71,52	70	69,3	43	75,4	0,735	0,352–1,536	0,673	0,065
Механическая желтуха	68	43,04	62	61,4	6	10,5	13,513	5,3–34,453	<0,001*	0,493
Кожный зуд	4	2,53	4	4	0	0	–	–	<0,001*	0,27
Запоры	9	5,70	1	1	8	14	0,061	0,007–0,504	0,001*	0,27
Диарея	10	6,33	8	7,9	2	3,5	2,366	0,485–11,542	0,332	0,087
Похудание	54	34,18	34	33,7	20	35,1	0,939	0,474–1,858	0,856	0,014
Блок пассажа по ДПК	2	1,27	2	2	0	0	–	–	0,536	0,085
СД	39	24,7	25	24,8	14	24,6	0,99	0,466–2,103	0,979	0,002
ЗФТ	63	39,9	46	45,5	17	29,8	1,968	0,987–3,921	0,053**	0,154
<i>Клинические и лабораторные параметры со значением ниже НГН</i>										
ИМТ	13	8,23	11	10,9	2	3,5	3,361	0,718–15,734	0,137	0,129
Эритроциты	42	32,28	35	34,7	7	12,3	3,788	1,554–9,232	0,002*	0,243
Гемоглобин	51	26,58	40	39,6	11	19,3	2,742	1,27–5,92	0,013*	0,209
Тромбоциты	30	18,99	12	11,9	18	31,6	0,292	0,128–0,664	0,002*	0,241
Лейкоциты	8	5,06	6	5,9	2	3,5	1,737	0,339–8,904	0,712	0,053
Нейтрофилы	7	4,43	5	5	2	3,5	1,432	0,269–7,631	1	0,034
Моноциты	5	3,16	2	2	3	5,3	0,364	0,059–2,244	0,352	0,09
Лимфоциты	34	21,52	17	16,8	17	29,8	0,476	0,22–1,029	0,056**	0,152
Общий белок	22	15,19	17	17,2	5	8,8	2,156	0,75–6,198	0,162	0,116
Альбумин	16	10,13	15	14,9	1	1,8	9,767	1,255–76,027	0,011*	0,208

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка; *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), **различия показателей с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,05$).

симости от локализации образования, результаты анализа представлены в табл. 4.

При сравнении частоты симптомов в зависимости от локализации образования получены статистически значимые различия в частоте встречаемости механической желтухи в дебюте заболевания, кожного зуда и запоров ($p < 0,05$). Так, частота развития механической желтухи оказалась в 13,513 раза (95% ДИ 5,3–34,453) выше у больных с образованием в головке ПЖ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V = 0,493$). ЗФТ встречалась в назначениях для больных с образованием в головке ПЖ почти в 2 раза чаще, чем в

противоположной группе (ОШ 1,968; 95% ДИ 0,987–3,921), различия стремились к статистически значимым ($p = 0,053$), наблюдалась связь слабой силы ($V = 0,154$).

Самым часто встречающимся параметром НС со значением ниже НГН до начала химиотерапии стал уровень лимфоцитов (21,52% пациентов). Уровень общего белка ниже НГН наблюдался у 15,19%, альбумина – у 10,13% пациентов. Почти у 1/3 пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина и эритроцитов – 32,28 и 26,58%. При сравнении частоты встречаемости лабораторных параметров, в том числе маркеров нутриционной недостаточности, со значениями ниже НГН в зависимости от локализации РПЖ выявлены

Таблица 5. Значения клинических и лабораторных показателей у больных распространенным РПЖ до начала химиотерапии в зависимости от локализации образования**Table 5. Clinical and laboratory values of pancreatic cancer patients prior to chemotherapy depending on localization of malignant neoplasm**

Параметр	Расположение образования				p
	головка ПЖ (n=101)		тело/хвост ПЖ (n=57)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ИМТ, кг/м ²	24,22	21,23–27,79	25,00	22,61–26,78	0,509
Гемоглобин, г/л	125,00	111,5–135	132,00	121,5–144	0,004*
Эритроциты, млн/мкл	4,19	3,85–4,675	4,51	4,17–4,76	0,005*
Тромбоциты, тыс./мкл	275,00	208–339	225,00	169,5–276,5	0,002*
Лейкоциты, тыс./мкл	7,32	5,585–8,94	7,07	5,63–8,245	0,356
Нейтрофилы абс., тыс./мкл	4,52	3,56–5,915	4,59	3,56–5,7	0,749
Моноциты абс., тыс./мкл	0,44	0,31–0,605	0,42	0,33–0,60	0,845
Лимфоциты абс., тыс./мкл	1,78	1,305–2,245	1,58	1,14–2,21	0,193
Общий белок, г/л	69,60	65,5–72,8	71,50	67,85–74,55	0,029*
Альбумин, г/л	40,10	35,6–42,95	42,00	39,9–44,15	0,002*
PNI	40,11	35,61–42,96	42,01	39,90–44,16	0,002*
NRI	104,30	98,14–111,45	110,06	104,36–113,87	0,004*
HALP	32,34	23,15–45,89	43,05	27,08–58,11	0,021*
PINI	3,23	2,88–3,54	3,48	3,26–3,63	0,003*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

статистически значимые различия в частоте низкого уровня гемоглобина, эритроцитов и альбумина ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина, эритроцитов и альбумина ниже НГН встречался у больных с образованием в головке ПЖ соответственно в 2,742 (95% ДИ 1,27–5,92), 3,788 (95% ДИ 1,554–9,232) и 9,767 (95% ДИ 1,255–76,027) раза чаще по сравнению с больными, у которых рак диагностирован в теле-хвосте ПЖ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,2–0,39$; все $p < 0,05$). В свою очередь у больных с образованием в теле-хвосте ПЖ значимо чаще встречались низкие уровни тромбоцитов (ОШ 3,42; 95% ДИ 1,51–7,81; $p < 0,05$) и лимфоцитов (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,97–4,54; $p = 0,056$).

Также проанализированы различия количественных значений индекса массы тела (ИМТ) и лабораторных параметров и индексов в зависимости от локализации образования (табл. 5).

При сравнении значений клинических и лабораторных показателей больных в зависимости от локализации образования обнаружены статистически значимые отличия. У пациентов с опухолью в головке ПЖ по сравнению с пациентами с образованием в теле и/или хвосте ПЖ оказались статистически значимо ниже уровни гемоглобина (медианы 125 г/л vs 132 г/л соответственно), эритроцитов (4,19 млн/мкл vs 4,51 млн/мкл), общего белка (69,6 г/л vs 71,5 г/л) и альбумина (40,1 г/л vs 42 г/л), а также значения индексов PNI (40,11 vs 42,01), NRI (104,3 vs 110,06), HALP (32,34 vs 43,05), PINI (3,23 vs 3,48). Это свидетельствует о более выраженных нарушениях НС у больных с локализацией опухоли в головке ПЖ.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведено сравнение НС у больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ в зависимости от локализации образования. При расположении опухоли в головке ПЖ значения параметров ниже нормальных встречались значимо чаще, а медианы

значений маркеров оказались достоверно ниже, что позволяет обосновать вклад ВНПЖ и более выраженную нутриционную недостаточность у таких больных. Данное положение нашло свое подтверждение в метаанализе 2020 г., где продемонстрирована большая частота ВНПЖ при локализации рака в головке ПЖ [17]. Важным аспектом остается недостаточное внимание к диагностике и лечению ВНПЖ. В данном исследовании отмечено, что в реальной клинической практике фекальная эластаза для диагностики ВНПЖ определялась всего у 12% больных. В этой когорте больных снижение уровня эластазы, подтвердившее ВНПЖ, отмечено в 73,6% случаев. ЗФТ назначалась лишь 40% пациентов, причем в минимально достаточной дозе – только 17,1%. В работе К. Roberts и соавт. обнаружено, что ЗФТ назначалась только 21,7% больных РПЖ всех стадий. При псевдорандомизации показано, что скорректированная медиана времени дожития пациентов, получавших ЗФТ, оказалась в 2,6 раза больше, чем у не получавших таковую, причем показатель оставался выше в получавшей терапию группе вне зависимости от вида специфического онкологического лечения (хирургическое или лекарственное) [27]. С учетом наличия ВНПЖ у 50–100% пациентов, по данным литературы, у большей части больных экзокринная недостаточность ПЖ не выявляется и не корректируется, в результате чего снижаются возможности поддержания НС у таких больных и эффективность лечения основного заболевания.

При анализе НС у больных в зависимости от локализации образования выявлено, что при расположении в головке ПЖ чаще встречался низкий уровень гемоглобина и эритроцитов, а также таких нутриционных параметров, как общий белок и альбумин. С учетом более часто встречающейся ВНПЖ при образовании в головке такие отличия могут быть обусловлены ВНПЖ.

У пациентов с образованием в головке ПЖ по сравнению с пациентами с ЗНО в теле и/или хвосте ПЖ оказа-

лись ниже уровни гемоглобина (медианы 125 и 132 г/л), эритроцитов (медианы 4,19 и 4,51 млн/мкл), общего белка (медианы 69,6 и 71,5 г/л) и альбумина (40,1 и 42 г/л соответственно), а также значения нутриционных индексов PNI, NRI, HALP, PINI. В исследовании значения PNI у больных РПЖ, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция, пациентов разделили на группы с PNI выше и ниже 45. У пациентов 2-й группы статистически значимо чаще развивались осложнения в послеоперационном периоде (45% vs 27,3%; $p=0,007$) [28]. Метаанализ 10 исследований, включивший более 2 тыс. пациентов, опубликованный в 2019 г., показал, что низкий PNI связан с худшей общей выживаемостью (относительный риск 1,48, 95% ДИ 1,32–1,66; $p=0,201$), причем связь значения индекса не менялась в зависимости от метода лечения: хирургическое, комбинированное или только химиотерапия [29]. Значение других индексов изучалось нами у больных РПЖ впервые, поэтому провести анализ полученных данных в сравнении с уже опубликованными не представляется возможным.

Заключение

Проведенное исследование показало, что при расположении новообразования в головке ПЖ наблюдаются более низкие значения параметров НС больных по сравнению с пациентами, опухоль у которых локализована в теле или хвосте ПЖ. Во многом это связано с вкладом ВНПЖ. Отмечено недостаточное внимание к диагностике и лечению ВНПЖ у больных распространенным РПЖ, что оказывает негативное влияние на продолжительность и качество жизни этих пациентов. В этой связи правильная оценка НС, адекватная диагностика ВНПЖ и назначение ЗФТ в достаточных дозах имеют крайне важное значение в ведении таких больных.

Список сокращений

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
ДИ – доверительный интервал
ЗНО – злокачественные новообразования
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ИМТ – индекс массы тела
НГН – нижняя граница нормы
НС – нутриционный статус
ОШ – отношение шансов

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 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №5/2021 от 26.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russia, Moscow (Protocol 5/2021 of 26.05.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ПЖ – поджелудочная железа
РПЖ – рак поджелудочной железы
СД – сахарный диабет
HALP – индекс соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов
NRI – индекс нутриционного риска
PINI – прогностический иммунный нутриционный индекс
PNI – прогностический нутриционный индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts – Pancreatic Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed: 02.02.2024.
- White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):730-8. DOI:10.1016/j.jand.2012.03.012
- Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: Treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1409-12. DOI:10.1038/bjc.2014.90
- Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, Bishop KS. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare*. 2019;7(3):89. DOI:10.3390/healthcare7030089
- Hendifar AE, Chang JI, Huang BZ, et al. Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):17-23. DOI:10.21037/jgo.2017.11.10
- Carnie L, Abraham M, McNamara MG, et al. Impact on prognosis of early weight loss during palliative chemotherapy in patients diagnosed with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2020;20(8):1682-8. DOI:10.1016/J.PAN.2020.09.012
- Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology*. 2019;19(1):127-35. DOI:10.1016/j.pan.2018.11.001
- Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy. *Br J Nutr*. 2021;125(10):1140-7. DOI:10.1017/S0007114520003463
- Dominguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-8. DOI:10.1186/s12885-018-4439-x
- Forsmark CE, Tang G, Xu H, et al. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):958-67. DOI:10.1111/APT.15698
- Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic

- pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(1):75-9. DOI:10.1136/bmjspcare-2014-000694
12. Harvey PR, McKay SC, Wilkin RJW, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with pancreatic cancer: A national prospective study. *Pancreatology*. 2021;21(6):1127-34. DOI:10.1016/j.pan.2021.05.299
 13. Saito T, Nakai Y, Isayama H, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(7):800-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001079
 14. Giordano G, Cincione RI, Losavio F, et al. Pancreatic Enzyme Replacement and Nutritional Support With nab-Paclitaxel-based First-Line Chemotherapy Regimens in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;1-8. DOI:10.1093/ONCOLO/OYAD101
 15. Trestini I, Carbognin L, Peretti U, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:688889. DOI:10.3389/fonc.2021.688889
 16. Carnie LE, Shah D, Vaughan K, et al. Prospective Observational Study of Prevalence, Assessment and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients with Inoperable Pancreatic Malignancy (PANcreatic Cancer Dietary Assessment-PanDA). *Cancers*. 2023;15(8). DOI:10.3390/CANCERS15082277
 17. Iglesia D de la, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1115-25. DOI:10.1177/2050640620938987
 18. Aquilani R, Brugnattelli S, Maestri R, et al. Peripheral Blood Lymphocyte Percentage May Predict Chemotolerance and Survival in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. Association between Adaptive Immunity and Nutritional State. *Curr Oncol*. 2021;28(5):3280-96. DOI:10.3390/CURRONCOL28050285
 19. Ulíbarri JID, González-Madroño A, Villar NGPD, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):38-45. DOI:10.3305/nutr
 20. Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. Impact of Controlling nutritional status (CONUT) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer receiving multi-agent chemotherapy: A single center, retrospective cohort study. *Pancreatology*. 2022;22(2):304-10. DOI:10.1016/J.PAN.2022.01.010
 21. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-5.
 22. Geng Y, Qi Q, Sun M, et al. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1508-14. DOI:10.1016/J.EJSO.2015.07.022
 23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
 24. Hasselmann M, Alix E. Outils et procédures de dépistage de la dénutrition et de son risque en milieu hospitalier. *Nutr Clin Métab*. 2003;17(4):218-26. DOI:10.1016/J.NUPAR.2003.09.004
 25. Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015;6(38):41370-82. DOI:10.18632/ONCOTARGET.5629
 26. Jung SH, Hao J, Shivakumar M, et al. Development and validation of a novel strong prognostic index for colon cancer through a robust combination of laboratory features for systemic inflammation: a prognostic immune nutritional index. *Br J Cancer*. 2022;126(11):1539. DOI:10.1038/S41416-022-01767-W
 27. Roberts KJ, Bannister CA, Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology*. 2019;19(1):114-21. DOI:10.1016/j.pan.2018.10.010
 28. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, N et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2011;98(2):268-74. DOI:10.1002/bjs.7305
 29. Li S, Tian G, Chen Z, et al. Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2019;71(2):207-13. DOI:10.1080/01635581.2018.1559930

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2024



Значение и современные возможности пре- и метабиотиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки

М.Б. Паценко¹, М.Д. Ардатская², А.А. Анучкин¹, Л.И. Буторова^{✉1}, И.Н. Гайворонский¹, Л.А. Конькова¹, В.И. Левин¹, Н.Р. Нугаева¹, А.И. Павлов^{3,4}, Т.Б. Топчий², О.Ю. Паценко⁵

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия;

⁵Филиал №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (СНДБ) ободочной кишки – часто встречающаяся патология, существенно влияющая на качество жизни пациентов. Одной из главных терапевтических мишеней при СНДБ является микробиота.

Цель. Оценить эффективность и безопасность микробиоценоз-ориентированной терапии (пребиотик Мукофальк + метабиотик Закофальк) в купировании симптомов СНДБ и поддержании бессимптомной ремиссии заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 больных с клинически выраженной СНДБ. На протяжении 3 мес им проводили терапию Мукофальком и Закофальком с последующим динамическим наблюдением в течение 3 мес. Оценивали такие показатели, как эффективность лечения, удовлетворенность и приверженность ему, динамика короткоцепочечных жирных кислот в кале по данным газожидкостного хроматографического анализа.

Результаты. Установлена статистически значимая положительная динамика всех оцениваемых симптомов (боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы) в результате проведенного 3-месячного курса терапии. Рецидив абдоминальной боли и нарушение опорожнения кишечника по типу запора после завершения терапии выявлены у 7 (11,6%) человек. Изучение комплаентности показало, что более 80% необходимого количества саше/таблеток приняли более 80% пациентов. К окончанию наблюдения результаты лечения 49 (81,7%) больных оценили как «отличные», 11 (18,3%) – как «хорошие». На фоне лечения выявлена достоверная тенденция к увеличению абсолютного содержания масляной кислоты в кале.

Выводы. Микробиоценоз-ориентированная терапия пребиотиком Мукофальк с метабиотиком Закофальк эффективна и безопасна для лечения СНДБ и профилактики рецидива симптомов, развития осложнений заболевания. Проведенная терапия характеризуется отличной и хорошей удовлетворенностью, высоким уровнем приверженности лечению. На фоне приема Мукофалька с Закофальком отмечена нормализация кишечной микробиоты.

Ключевые слова: симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь, микробиота, пребиотики, метабиотики, масляная кислота

Для цитирования: Паценко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Гайворонский И.Н., Конькова Л.А., Левин В.И., Нугаева Н.Р., Павлов А.И., Топчий Т.Б., Паценко О.Ю. Значение и современные возможности пре- и метабиотиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки. Терапевтический архив. 2024;96(2):135–142. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202610

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буторова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Паценко Михаил Борисович – д-р мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА УД Президента РФ». ORCID: 0000-0001-8150-307X

Анучкин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Гайворонский Иван Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Конькова Лариса Александровна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-0301-8180

Левин Владимир Иванович – преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-1938-7829

[✉]Ludmila I. Butorova. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Mikhail B. Patsenko. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Aleksandr A. Anuchkin. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Ivan N. Gaivoronsky. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Larisa A. Konkova. ORCID: 0000-0002-0301-8180

Vladimir I. Levin. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

The value and advanced features of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease

Mikhail B. Patsenko¹, Maria D. Ardatskaya², Aleksandr A. Anuchkin¹, Ludmila I. Butorova^{3,1}, Ivan N. Gaivoronsky¹, Larisa A. Konkova¹, Vladimir I. Levin¹, Nelli R. Nugaeva¹, Alexandr I. Pavlov^{3,4}, Tatiana B. Topchiy², Oksana Yu. Patsenko⁵

¹Kirov Military Medical Academy – the branch in Moscow, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵Branch No. 1 of National Medical Research Center of High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. Symptomatic uncomplicated diverticular colon disease (SNDCD) is a common condition that significantly affects the quality of life of patients. One of the main therapeutic targets in SNDCD is the microbiota.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of microbiocenosis-based therapy (prebiotic Mukofalk + metabiotic Zakofalk) in relieving symptoms of SNDCD and maintaining asymptomatic remission.

Materials and methods. The study included 60 patients with clinically apparent SNDCD. For 3 months, they were treated with Mukofalk and Zakofalk and then followed up for another 3 months. Parameters such as treatment efficacy, satisfaction and compliance were evaluated, as well as change of short-chain fatty acids in feces using gas-liquid chromatography was measured.

Results. A statistically significant improvement of all assessed symptoms (abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence, tenesmus) was observed after 3 months of therapy. Relapse of abdominal pain and bowel movement disorders (constipation) after completion of therapy were observed in 7 (11.6%) subjects. The compliance study showed that more than 80% of the required number of sachets/tablets was taken by more than 80% of patients. At the end of follow-up, 49 (81.7%) patients rated their outcomes as "excellent" and 11 (18.3%) as "good". During treatment, there was a significant tendency to increase the absolute content of butyric acid in feces.

Conclusion. Microbiocenosis-based therapy with the prebiotic Mukofalk and the metabiotic Zakofalk is effective and safe for treating SNDCD and preventing the recurrence of symptoms and disease complications. The therapy is associated with excellent and good satisfaction and a high compliance to treatment. Therapy with Mukofalk and Zakofalk resulted in the normalization of the intestinal microbiota.

Keywords: symptomatic uncomplicated diverticular disease, microbiota, prebiotics, metabiotics, butyric acid

For citation: Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Gaivoronsky IN, Konkova LA, Levin VI, Nugaeva NR, Pavlov AI, Topchiy TB, Patsenko OYu. The value and advanced features of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):135–142. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202610

Введение

В настоящее время дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки (ОК) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Согласно данным эпидемиологических исследований, рост заболеваемости ДБ отмечается не только в старшей возрастной группе, но и у более молодых пациентов, особенно с избыточной массой тела [1]. С 1980 по 2007 г. количество выявленных случаев ДБ у лиц в возрасте 40–49 лет увеличилось на 132% [2].

ДБ ОК охватывает широкий клинический спектр: от случайной находки до симптоматического неосложненного заболевания и дивертикулита. У 1/4 пациентов с ДБ развиваются потенциально опасные для жизни осложнения, включая перфорацию, свищи, непроходимость или стриктуру [3].

Симптоматическая неосложненная ДБ (СНДБ) формируется примерно у 20–25% пациентов с дивертикулами

ободочной кишки. Заболевание характеризуется наличием дивертикулов (без макроскопических признаков воспалительного процесса и кровотечения) с клинической симптоматикой и ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни (КЖ). По клиническим проявлениям СНДБ может напоминать синдром раздраженного кишечника (СРК), однако болевой абдоминальный синдром (БАС) различной интенсивности, как правило, продолжается более 24 ч, локализуется в левом нижнем квадранте живота, т.к. чаще выявляется левосторонняя локализация дивертикулов, и обычно усугубляется после приема пищи. Боли сочетаются с нарушениями опорожнения кишечника: от констипации до диареи и вздутия живота [3, 4].

Одним из важнейших механизмов патогенеза СРК-подобных клинических проявлений СНДБ является дисбиоз. Последние достижения в области методов молекулярной биологии, такие как метагеномика (изучение множества ге-

Информация об авторах / Information about the authors

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зам. нач. ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого» по медицинской части, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА УД Президента РФ». ORCID: 0000-0003-4491-881X

Патенко Оксана Юрьевна – подполковник медицинской службы, начальник 19-го гастроэнтерологического отд-ния филиала №1 ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого».

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

Tatiana B. Topchiy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Oksana Yu. Patsenko.

номов каждого микроорганизма, присутствующего в данном фекальном или тканевом образце), протеомика (изучение всего набора белков, происходящих из различных тканей и типов клеток во время их общей функции и/или экспрессии) и метаболомика (изучение молекулярного метаболитического профиля специфических клеточных процессов), позволили сделать заключение об относительном истощении компонентов микробиоты с противовоспалительными свойствами или продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в первую очередь бутират-продуцирующих бактерий, в фекальных образцах и биоптатах слизистой оболочки (СО) ОК у пациентов с СНДБ [5, 6].

Хотя окончательных суждений о взаимосвязи между микробиотой и ДБ делать пока рано, предварительные данные свидетельствуют о том, что абдоминальные симптомы СНДБ, вероятно, связаны со снижением представленности микробных таксонов с возможными противовоспалительными эффектами, например таких как *Bacteroidetes*, *Clostridium cluster IV* и *IX*, *Fusobacterium*, *Lactobacillaceae* [7], и с чрезмерным ростом *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphil* и др. [8].

Измененная кишечная микробиота (КМ) стимулирует экспрессию различных провоспалительных молекул, которые поддерживают хроническое слабовыраженное воспаление, а также активируют тучные клетки, вызывая гиперпродукцию тахикининов (нейропептидов, например субстанции P) и ветвление нервных волокон, уменьшают активность транспортеров серотонина, с формированием в итоге феномена висцеральной гиперчувствительности, аналогичного таковому при СРК. Выделяемые тучными клетками гистамин и триптаза оказывают прямое воздействие на межмышечное нервное сплетение, вызывая нарушение регуляции перистальтической активности и снижение способности продольной мышцы ОК достигать расслабления после сокращения. На фоне спазма избыточное внутрикишечное давление приводит к дистрофии мышечного слоя и расхождению мышечных волокон, что обуславливает выпячивания в областях стенки кишки, ослабленных проникновением *vasa recta*, и образование дивертикулов [9].

Нарушение разнообразия и снижение количества бутират-продуцирующей популяции КМ, обеспечивающей трофику эпителиоцитов, приводят к повышению эпителиальной проницаемости кишечника и, как следствие, к формированию дистрофии и дисфункции слизисто-эпителиального барьера, что способствует прогрессированию ДБ в сторону более тяжелых форм и развитию осложнений [9, 10].

Соответственно, патогенез абдоминальных симптомов неосложненной ДБ связан, вероятно, с дисбактериозом, характеризующимся снижением присутствия противовоспалительных видов бактерий, вызывающим воспаление СО, изменение активации нервных волокон, и последующей нейронной и мышечной дисфункцией. Порочный круг патологических изменений поддерживает воспаление СО кишки, одновременно усугубляющее/иницирующее и дисбактериоз [11].

Более глубокое понимание участия кишечного микробиома в патогенезе ДБ расширяет современные терапевтические возможности, включая использование антибиотиков кишечного действия, месалазина, про-, пре- и метабиотиков для купирования абдоминальных симптомов и предупреждения развития осложнений [12].

В отличие от антибиотиков пребиотики и метабиотики являются более физиологичными средствами лечения микробного дисбиоза у пациентов с ДБ. Среди представителей

пребиотиков лидирующее место принадлежит натуральным пищевым волокнам (ПВ) – частично или полностью неперевариваемым компонентам пищи, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в ОК, обеспечивая нормальный состав КМ. В России и за рубежом уже достаточно продолжительное время с успехом применяется препарат ПВ псиллиум (Мукофальк®) как эффективное слабительное с пребиотическими свойствами, которое является безопасным при длительном приеме [13].

Наиболее современным с точки зрения доставки в ОК одного из самых важных метаболитов КМ – масляной кислоты (С4) – и зарегистрированным на российском рынке препаратом является метабиотик Закофальк®. В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки – полимерная мультиматриксная система NMX, которая позволяет доставить С4 непосредственно в ОК вплоть до сигмовидной кишки, где наиболее часто формируются дивертикулы. Активность бутирата в препарате усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию С4 [14].

Вместе с тем необходимы дополнительные исследования для подтверждения безопасности, эффективности, экономической целесообразности и места микробиоценоз-ориентированной терапии различных вариантов ДБ.

Цель. Оценить эффективность и безопасность микробиоценоз-ориентированной терапии (пребиотик Мукофальк + метабиотик Закофальк) в купировании симптомов СНДБ и поддержании бессимптомной ремиссии заболевания.

Задачи:

- 1) изучить терапевтическую и профилактическую эффективность комбинированной терапии (Мукофальк + Закофальк) при СНДБ;
- 2) оценить приверженность и удовлетворенность пациентов проводимым лечением;
- 3) изучить состояние микробиоценоза у пациентов с СНДБ по результатам исследования содержания КЦЖК в кале по данным жидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализ).

Материалы и методы

На базах московских поликлиник и Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского проведено комплексное открытое проспективное многоцентровое исследование: обследование и лечение 60 больных с клинически выраженной неосложненной ДБ на протяжении 3 мес с последующим динамическим наблюдением за ними еще в течение 3 мес.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали Мукофальк и Закофальк. Начальная доза Мукофалька составляла 2 пакетика в день по схеме. Пациенты с запором принимали порошок, разведенный в одном стакане воды, с последующим приемом еще 200 г жидкости, пациенты с неустойчивым стулом или диареей – сухой порошок с пищей. При отсутствии нормализации стула в течение 2–4 дней дозу псиллиума увеличивали до 3 саше в день. Закофальк назначали по 3 таблетки в сутки в течение первого месяца лечения, затем по 1–2 таблетки на протяжении еще 2 мес.

Среди пациентов преобладали женщины – 41 (средний возраст – 67,9±7,4 года), мужчин было 19 (средний возраст – 64,5±7,9 года). Анамнез заболевания составил 0–16 лет.

Таблица 1. Выраженность симптомов СНДБ в баллах исходно и на фоне лечения**Table 1. The severity (points) of symptoms of symptomatic uncomplicated diverticular disease at baseline and during treatment**

Оцениваемые параметры	Исходно		1-й визит		2-й визит	
	баллы	95% ДИ	баллы	95% ДИ	баллы	95% ДИ
Сумма баллов по всем симптомам	5,6	5,3–5,9	2,2	2,0–2,4	0,9	0,8–1,0
Боль в животе	1,9	1,8–2,0	0,7	0,6–0,8	0,2	0,2–0,3
Запоры	1,4	1,3–1,5	0,5	0,4–0,6	0,2	0,2–0,3
Диарея	1,1	0,9–1,2	0,2	0,1–0,2	0,1	0,0–0,1
Метеоризм	0,7	0,6–0,8	0,2	0,1–0,2	0,1	0,0–0,1
Тенезмы	0,4	0,3–0,5	0	0,0–0,0	0	0,0–0,0

Критерием СНДБ с болевым синдромом различной степени выраженности являлось отсутствие эндоскопических признаков воспаления СО ОК. В исследование не включали больных с осложненными формами ДБ, новообразованиями, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми являлись артериальная гипертензия (80%), ишемическая болезнь сердца (63,3%), цереброваскулярная болезнь (41,6%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (25%), ожирение (21,6%).

Оценку параметров исследования в период лечения осуществляли во время двух визитов с ориентировочным промежутком в 1,5 мес (1, 2-й визиты). Через 3 мес после завершения приема Мукофалька и Закофалька проводили повторное обследование пациентов на предмет выявления рецидива симптоматики заболевания (3-й визит).

Анализировали следующие симптомы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы по 4-балльной шкале, где 0 = нет симптомов, 1 = легкие симптомы (легко переносятся), 2 = симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность, 3 = выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность. Осуществляли оценку каждого симптома в исходном периоде и общую оценку динамики выраженности симптомов на 1, 2-м визитах на фоне лечения. Через 3 мес после завершения микробиоценоз-ориентированной терапии на 3-м визите проводили повторное обследование больного с оценкой наличия и выраженности клинических симптомов ДБ.

Исследование КЦЖК в кале выполняли методом ГЖХ-анализа в исходном периоде и по завершении приема препаратов [15]. Изучали абсолютное содержание КЦЖК, анаэробного индекса (АИ), под которым понимается отношение суммы всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты (С2).

В процессе исследования изучали комплаентность пациента, определяемую как реальное количество принятых саше/таблеток по отношению к должному. Удовлетворительным считали прием более 80% рекомендованных саше/таблеток [16].

Приверженность пациента терапии определяли по 4-балльной шкале Мориске (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [17]. Шкала включает 4 вопроса. На основании анализа ответов можно определить, пропускает ли больной прием препаратов, а если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать их, внимательно ли относится к рекомендованному времени приема. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицатель-

ный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными терапии, 1–2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными с риском перехода в группу не приверженных лечению.

В конце исследования оценивали удовлетворенность проведенным лечением как врача, так и пациента по 5-балльной шкале. Участники исследования должны были ответить на вопрос «Как Вы оцениваете удовлетворенность от лечения Мукофальком в комбинации с Закофальком?». Ответы оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта: 5 = отлично, 4 = хорошо, 3 = удовлетворительно, 2 = неудовлетворительно, 1 = очень плохо, 0 = воздержусь от ответа.

Статистическая обработка. Анализ данных проводили при помощи методов описательной статистики. Для описания непрерывных переменных использованы: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы (ДИ), медиана, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные представлены в виде процентов и 95% ДИ. В исследовании принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p округлены до двух знаков после запятой).

Результаты

На фоне терапии у всех пациентов выявлено уменьшение интенсивности симптомов заболевания. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 в исходном периоде до 2,2 балла на первом визите и до 0,9 балла к моменту окончания лечения (табл. 1). Статистически значимую ($p < 0,05$) положительную динамику прослеживали в отношении всех оцениваемых симптомов: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы.

Помимо уменьшения интенсивности каждого симптома в баллах на каждом последующем визите статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось число пациентов, у которых обнаружены те или иные симптомы заболевания (табл. 2). Через 1,5 мес терапии число пациентов с жалобами на абдоминальную боль уменьшилось в 2 раза, у большинства больных нормализовалось опорожнение кишечника. Кроме того, отмечено уменьшение количества симптомов у одного пациента. Так, до начала терапии большинство пациентов предъявляли жалобы на наличие 4 или 3 симптомов. К моменту завершения 3-месячного периода лечения у 49 (81,7%) человек не было ни одного симптома, 11 (18,3%) пациентов жаловались на какое-либо одно проявление заболевания, в частности 4 (6,7%) – на боли в животе, двое из них оценивали болевой синдром в 1 балл, двое – в 2 балла. Для купирования боли приведенным пациентам (после завершения основного курса

Таблица 2. Число пациентов, у которых встречались симптомы на 1, 2, 3-м визитах**Table 2. Number of patients with symptoms at visits 1, 2, 3**

Оцениваемые симптомы	Исходно (n=60), абс. (%)	На фоне проводимого лечения пре- и метабиотиком, абс. (%)		Через 3 мес после лечения, абс. (%)
		1-й визит (n=60)	2-й визит (n=60)	3-й визит (n=60)
Боль в животе	58 (96,7)	21 (35,0)	4 (6,7)	7 (11,6)
Запоры	38 (63,3)	7 (11,6)	3 (5,0)	5 (8,3)
Диарея	22 (36,7)	5 (8,3)	1 (1,6)	1 (1,6)
Метеоризм	52 (86,7)	11 (18,3)	3 (5,0)	3 (5,0)
Тенезмы	11 (18,3)	0	0	0

Таблица 3. Результаты изучения абсолютной концентрации КЦЖК (фракции С2–С6 с изомерами), отдельного содержания С2, С3, С4, суммарного содержания изомасляной, изовалериановой, изоциановой изокислот и значений АИ в кале исходно и на фоне лечения**Table 3. The results of the measurement of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2–C6 fractions with isomers), the individual content of C2, C3, and C4, the total content of isobutyric, isovaleric, isocyanic isoacids and the values of the anaerobic index in the feces at the baseline and during treatment**

Исследуемый параметр	Исходно	3–1-й визит	Контроль
Σ (С2–С6), мг/г	5,39±1,13*	7,68±1,25	10,5±1,5
С2, мг/г	2,54±1,02*	4,26±1,18**	5,88±1,22
С3, мг/г	1,07±0,56*	1,41±0,71	1,79±0,95
С4, мг/г	0,79±0,37*	1,28±0,68**	1,75±0,85
АИ, ед.	-0,732±0,122*	-0,631±0,119	-0,576±0,110
Изокислота (ИзоСn), мг/г	0,956±0,31*	0,687±0,024***	0,631±0,011

* $p < 0,05$ по сравнению исследуемых показателей с нормой, ** $p < 0,05$ по сравнению показателей до и после лечения.

микробиоценоз-ориентированной терапии) дополнительно рекомендован прием спазмолитиков. При этом все пациенты отметили повышение эффективности спазмолитической терапии, у 3 абдоминальные боли купированы уже на 2–3-й день применения спазмолитиков, у одного – на 5-й день.

Через 3 мес по окончании лечения рецидив абдоминальной боли и нарушение опорожнения кишечника по типу запора выявлены у 7 (11,6%) пациентов с интенсивностью боли в 2 балла. Им рекомендовано возобновление приема Мукофалька и Закофалька, 2 пациента самостоятельно принимали дополнительно спазмолитики. У всех 7 пациентов с рецидивом СНДБ удалась полностью купировать болевой синдром и нормализовать опорожнение кишечника в течение 1-й недели лечения.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЦЖК (фракции С2–С6 с изомерами), отдельного содержания С2, пропионовой кислоты (С3), С4, суммарного содержания изокислот (изомасляной, изовалериановой, изоциановой) и значений анаэробных индексов в кале исходно и на фоне лечения представлены в табл. 3, из которой видно, что ис-

ходно у больных с СНДБ отмечены статистически достоверные изменения ($p < 0,05$) параметров КЦЖК в кале в виде снижения суммарного содержания монокарбоновых жирных кислот за счет снижения концентрации С2, С3, С4, вносящих основной вклад в общий пул кислот фракции С2–С6 по сравнению с нормой. Соответственно, наблюдается снижение численности и активности представителей резидентной микрофлоры, особенно микроорганизмов, продуцирующих С4.

При этом установлено повышение суммарного значения концентрации разветвленных жирных кислот (изокислот) в исходном периоде. Поскольку данный показатель характеризует протеолитическую активность аэробной микрофлоры, как облигатной, так и условно-патогенной, то полученные данные можно рассматривать как свидетельство ее избыточного роста.

Значения АИ ($AI = C3 + C4 / C2$), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, смещены в область более отрицательных значений по сравнению с нормой, что свидетельствует о дисбалансе анаэробных и аэробных популяций бактерий, с активизацией факультативных и условно-патогенных анаэробов.

На фоне лечения (через 3 мес) выявлено увеличение абсолютной концентрации КЦЖК (С2–С6) за счет повышения абсолютного содержания С2, С3, С4 в кале у пациентов с СНДБ. При этом содержание С4 увеличилось в 1,7 раза, что свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты, особенно обладающих бутиратпродуцирующей активностью.

Содержание уровня изокислот приблизилось к нормальным показателям, что свидетельствует о нормализации процессов протеолиза.

При исследовании кала через 3 мес лечения отмечена выраженная тенденция к нормализации окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, что нашло отражение в изменении показателя АИ (см. табл. 3).

Изучение комплаентности показало, что более 80% необходимого количества саше/таблеток приняли 58 (96,7%) пациентов в течение 1-го месяца лечения, 52 (86,7%) – во 2-м, 49 (81,7%) – в 3-м. Наличие БАС в анамнезе, понимание больными высокого риска развития осложнений ДБ, хорошая переносимость, уверенность в «безвредности» рекомендованных препаратов являлись главными причинами приверженности терапии. Основными причинами пропуска приема препаратов стали невнимательность или забывчивость больных, улучшение самочувствия. Только 5 пациентов указали на высокую стоимость препарата как причину низкой комплаентности.

Анкетирование больных по шкале ММАС-4 позволило сделать заключение о том, что более 2/3 пациентов могут

быть отнесены к приверженным терапии, а оставшиеся склонны пропускать прием препаратов, если чувствуют себя хорошо или плохо. Полученные результаты свидетельствуют о том, что систематическое наблюдение пациентов врачом на протяжении длительного времени позволяет достичь высокой степени комплаентности.

После 1-го месяца лечения 36 (60%) пациентов оценили результаты лечения как «отличные», 24 (40%) – как «хорошие». К окончанию наблюдения 49 (81,7%) пациентов оценили их как «отличные», 11 (18,3%) – как «хорошие». Оценка результатов лечения врачами совпала с субъективными мнениями пациентов.

На фоне 3-месячного приема Мукофалька и Закофалька ни у одного из пациентов не отмечено побочных эффектов (усиления болей, диареи, запора, метеоризма), требующих отмены препарата.

Обсуждение

Согласно российским клиническим рекомендациям, у пациентов с СНДБ фармакотерапия должна быть направлена на снижение как интенсивности, так и частоты симптомов, а также на предотвращение развития осложнений. Традиционно пациентам рекомендуют дополнительно ввести в рацион растворимые растительные волокна (оптимальным является назначение псиллиума по 2–4 саше [по 5,0 г в каждом] в сутки) и проводить циклическую терапию невсасывающимся антибиотиком рифаксиминном и/или месалазином [4].

Принимая во внимание, что нарушение разнообразия и количественного состава популяций КМ относится к ключевым факторам формирования и персистенции симптомов неосложненной ДБ, важной частью лечебной стратегии является коррекция дисбиоза с целью селективной стимуляции индигенной микрофлоры с образованием КЦЖК, в первую очередь С4.

В последние годы значительно расширился класс препаратов, применяемых для воздействия на микробиоту. Помимо известных про- и пребиотиков появились метабиотики (препараты на основе КЦЖК или содержащие конкретные метаболиты кишечной микрофлоры – С4).

Проведенное исследование показало, что длительный прием пребиотических ПВ, в частности псиллиума (Мукофальк), в комбинации с метабиотиком Закофальк позволяет контролировать симптомы СНДБ (боль, нарушение опорожнения кишечника, метеоризм), предупреждать прогрессирование заболевания и развитие осложнений СНДБ.

По результатам исследования отмечен прирост КЦЖК на фоне проведенного лечения, что является достоверным свидетельством пребиотического эффекта псиллиума (Мукофальк) в комбинации с метабиотиком Закофальк у пациентов с СНДБ. Уровень КЦЖК – более стабильный параметр в оценке кишечного гомеостаза, чем бактериологический анализ фекалий. Качественные показатели КЦЖК по данным ГЖХ-анализа характеризуются постоянством, в частности они в меньшей степени подвержены изменениям, чем состав внутрипросветной флоры, определяемый при микробиологическом исследовании.

Мукофальк (псиллиум) считается базовым средством в лечении ДБ. Несмотря на то что формально псиллиум относится к группе пребиотических слабительных средств, его можно успешно использовать и при регулярном опорожнении кишечника, и при неустойчивом стуле или диарее, принимая в виде сухого порошка. Мукофальк, являясь природным источником ПВ, представляет собой водорастворимое перерабатываемое ПВ из оболочек высушенных

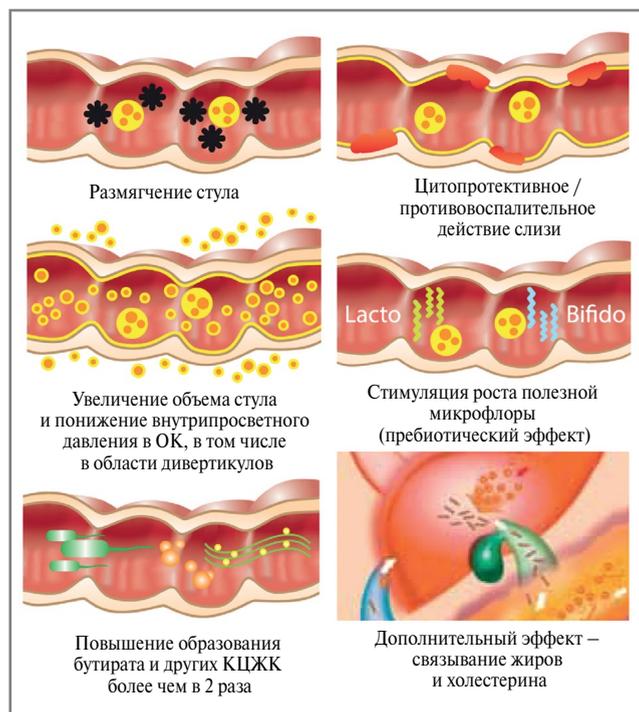


Рис. 1. Физиологические эффекты Мукофалька при ДБ [4].

Fig. 1. Physiological effects of Mucofalk in diverticular disease [4].

семян подорожника овального *Plantago ovata*. Гидрофильные волокна удерживают жидкость в просвете кишки, увеличивая объем и размягчая консистенцию стула, облегчают опорожнение кишечника. Кроме того, псиллиум обладает прямым стимулирующим и прокинетицическим действиями на моторику кишечника через воздействие на мускариновые и серотониновые рецепторы (5-HT₄-рецепторы), что вносит дополнительный вклад в его слабительный эффект. Абсорбция жидкости в просвете кишки приводит к формированию гелеобразной субстанции, а торможение моторной активности при диарее частично реализуется и через блокаду кальциевых каналов, и через активацию NO-циклической гуанозинмонофосфатазы. Иными словами, псиллиум оказывает нормокинетическое действие. Препарат нормализует опорожнение кишечника, не усиливая БАС, что характерно при применении нерастворимой в воде клетчатки, например отрубей, и оказывает противовоспалительный и обволакивающий эффекты за счет содержащейся в нем слизи. ПВ псиллиума снижают внутрикишечное давление, являющееся причиной дистензионных болей при СНДБ [18].

Пребиотическая активность растительных волокон Мукофалька обусловлена тем, что они увеличивают поверхность для фиксации кишечных бактерий в ОК, повышая численность пула «дружественных» микроорганизмов, играют роль питательного субстрата для сахаролитических бактерий. На этом фоне уменьшается рост условно-патогенной и потенциально патогенной кишечной флоры. Продуктами микробного разложения ПВ псиллиума являются КЦЖК – ключевой метаболический ресурс колоноцитов [19].

Следовательно, водорастворимые ПВ препарата Мукофальк позволяют достигать мультикомпонентного клинического эффекта у пациентов с СНДБ, нормализуя моторику кишечника, оказывая пребиотическое и противовоспалительное действия (рис. 1).

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, а сырье псиллиума, которое используют для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. Часто сырье, используемое в производстве биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза, что особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Применение Закофалька также является логичным и рациональным подходом в лечении СНДБ ободочной кишки. Восполняя дефицит С4 в ОК, Закофальк восстанавливает энергообеспечение эпителия и, соответственно, предотвращает повреждение слизистого барьера, оказывает противовоспалительное и антиатрофическое действия с восстановлением барьерных функций СО кишки. Кроме того, введение С4 повышает пороги болевой чувствительности и усиливает обезболивающее действие спазмолитиков [14, 19]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании L. Krokowicz и соавт. (2013 г.) оценивали эффективность длительного применения (12 мес) бутирата по 300 мг/сут у пациентов с ДБ. Через 12 мес у пациентов, получавших бутират, отмечали субъективное улучшение КЖ, а также значительное снижение числа эпизодов дивертикулита по сравнению с контрольной группой [20]. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения бутирата у пациентов с ДБ как для улучшения КЖ, так и для профилактики осложнений ДБ.

Принимая во внимание клинические эффекты псиллиума и С4 при ДБ, прием Мукофалька (оболочка семян подорожника овального, *Plantago ovata* Forssk.) по 2–4 саше (по 5 г в каждом) в сутки и курсовое применение Закофалька (С4) в качестве дополнения к лечению ДБ включены в клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» по ДБ ОК в 2023 г. [21].

Проведенное наблюдательное исследование приверженности пациентов с СНДБ приему пребиотика Мукофальк и метабиотика Закофальк по итогам оценки приема препаратов выявило высокий уровень комплаентности: оцененный на 1-м визите комплаенс составлял 96,7%, на 3-м визите – 81,7%. В нашем исследовании ведущую роль в повышении мотивации к регулярному приему препаратов, по-видимому, сыграли доверительные взаимоотношения врача и пациента, индивидуально ориентированное информирование пациента о вариантах течения ДБ, формирование уверенности больных в том, что проводимая комбинированная терапия Мукофальком и Закофальком существенно снизит риск рецидивов, осложнений или неблагоприятных исходов заболевания, и, несомненно,

высокая удовлетворенность пациентов результатами лечения уже после первого месяца терапии. Участие в исследовании, систематические осмотры на визитах, правильная коммуникация врача и больного, акцентирование внимания на недопустимости пропуска приема лекарственных средств независимо от улучшения самочувствия или обострения симптомов, логичный и понятный, легко выполнимый план лечения с четким определением цели курсовой терапии повысили приверженность пациентов микробиоценоз-ориентированной терапии СНДБ. Однако проблема приверженности при ДБ – более широкое понятие, включающее не только медикаментозное лечение, но и соблюдение рекомендаций относительно образа жизни, в том числе правильного питания и адекватной физической активности, отказ от очистительных клизм и стимулирующих слабительных. Установление партнерских доверительных отношений между врачом и пациентом способствует формированию большей удовлетворенности больных лечением, улучшению приверженности, что оказывает влияние на эффективность лечения и клинические исходы.

Заключение

Микробиоценоз-ориентированная терапия комбинацией пребиотика (Мукофальк) с метабиотиком (Закофальк) эффективна и безопасна для лечения СНДБ и профилактики рецидива симптомов, развития осложнений заболевания. Комбинированная 3-месячная терапия (Мукофальк + Закофальк) симптомов неосложненной ДБ характеризуется отличной и хорошей удовлетворенностью больных результатами лечения, высоким уровнем приверженности лечению. На фоне приема Мукофалька в комбинации с Закофальком отмечена нормализация КМ у пациентов с СНДБ (статистически значимый рост КЦЖК, в частности бутирата, в 1,7 раза, снижение АИ).

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

АИ – анаэробный индекс
 БАС – болевой абдоминальный синдром
 ГЖХ-анализ – газо-жидкостный хроматографический анализ
 ДБ – дивертикулярная болезнь
 ДИ – доверительный интервал
 КЖ – качество жизни
 КМ – кишечная микробиота
 КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ОК – ободочная кишка
 ПВ – пищевые волокна
 С2 – уксусная кислота
 С3 – пропионовая кислота
 С4 – масляная кислота
 СНДБ – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь
 СО – слизистая оболочка
 СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Publisher Correction: Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):35. DOI:10.1038/s41572-020-0176-y
- Peery AF. Colonic Diverticula and Diverticular Disease: 10 Facts Clinicians Should Know. *N C Med J*. 2016;77(3):220-2. DOI:10.18043/ncm.77.3.220
- Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2009 [Parfenov AI. Enterologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo, 2009 (in Russian)].
- Сказываева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2022 [Skazyvaeva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. Divertikuliarnaia bolezni' tolstoi kishki: etiopatogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow: Prima Print, 2022 (in Russian)].
- Barbara G, Scaiola E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252-61. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312377
- Daniels L, Budding AE, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1927-36. DOI:10.1007/s10096-014-2162-3
- Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771305. DOI:10.1177/1756284818771305
- Barbara G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Treatment of Diverticular Disease With Aminosalicylates: The Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(Suppl. 1):S60-3. DOI:10.1097/MCG.0000000000000611
- Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):664-84. DOI:10.1111/apt.13322
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста. *РМЖ*. 2023;5:20-6 [Livzan MA, Gaus OV, Lisovskii MA. Divertikuliarnaia bolezni': mikrobiota v fokuse vnimaniia klinitsista. *RMZh*. 2023;5:20-6 (in Russian)].
- Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. 2-е изд. М.: 4ТУ Арт, 2012 [Butorova LI. Divertikuliarnaia bolezni' tolstoi kishki: klinicheskie formy, diagnostika i lechenie: posobie dlia vrachei. 2-e izd. Moscow: 4TU Art, 2012 (in Russian)].
- Бойцов С.А., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Рациональная фармакотерапия симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):86-92 [Boytsov SA, Lazebnik LB, Levchenko SV, Komissarenko IA. Rational pharmacotherapy of the symptomatic uncomplicated colon diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):86-92 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2017;(15):68-75 [Ardatskaya MD. Diverticular disease of the colon: resolved and unresolved issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):68-75 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-68-75
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2015 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Divertikuly zheludochno-kishechnogo trakta: ucheb.-metod. posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2015 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003 [Ardatskaia M.D. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
- World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>. Accessed: 20.03.2023.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
- Mehmood MH, Aziz N, Ghayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1460-71. DOI:10.1007/s10620-010-1466-0
- Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *РМЖ*. 2020;12:24-9 [Ardatskaia MD. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ*. 2020;12:24-9 (in Russian)].
- Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):387-93. DOI:10.1007/s00384-013-1807-5
- Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(2):33-69 [Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, et al. Colonic diverticular disease: clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Gastroenterological Scientific Society of Russia, and the North-West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):33-69 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Язвенный колит и аутоиммунный увеит. Клиническое наблюдение

А.В. Каграманова^{1,2}, В.Э. Танковский³, А.Н. Демченко¹, О.В. Князев^{1,4}, А.И. Парфенов^{✉1}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены сведения о патогенезе, классификации и частоте офтальмологических внекишечных проявлений (ВКП) у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Описано клиническое наблюдение пациента с аутоиммунным увеитом и ВЗК, демонстрирующее важность ранней диагностики иммуновоспалительных заболеваний в реализации мультидисциплинарного ведения пациентов с ВЗК и ВКП. Применение генно-инженерных биологических препаратов помогает контролировать течение ВЗК, офтальмологические ВКП и предупреждает развитие осложнений.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, внекишечные проявления, увеит, адалимумаб

Для цитирования: Каграманова А.В., Танковский В.Э., Демченко А.Н., Князев О.В., Парфенов А.И. Язвенный колит и аутоиммунный увеит. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2024;96(2):143–146. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202577

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Ulcerative colitis and autoimmune uveitis. Case report

Anna V. Kagramanova^{1,2}, Vladimir E. Tankovskiy³, Aleksandra N. Demchenko¹, Oleg V. Knyazev^{1,4}, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow, Russia;

⁴Ryzikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

The article provides information on the pathogenesis, classification and frequency of ophthalmic extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). A clinical observation of a patient with autoimmune uveitis and IBD is described, demonstrating the importance of early diagnosis of immuno-inflammatory diseases in the implementation of multidisciplinary management of patients with IBD and extraintestinal manifestations. The use of genetically engineered biological drugs helps to control the course of IBD, ophthalmic manifestations and prevents the development of complications.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative, colitis, extraintestinal manifestations, uveitis, adalimumab

For citation: Kagramanova AV, Tankovskiy VE, Demchenko AN, Knyazev OV, Parfenov AI. Ulcerative colitis and autoimmune uveitis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):143–146. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202577

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) относятся к иммуновоспалительным заболеваниям неизвестной этиологии и могут дебютировать анкилозирующим спондилитом, увеитом, первичным склерозирующим холангитом,

гангренозной пиодермией и другими аутоиммунными поражениями [1].

Поражение глаз при БК и ЯК, по данным разных исследователей, встречается у 20–30% пациентов, причем чаще у

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

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

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-3818-6205

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

Танковский Владимир Эдуардович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»

Vladimir E. Tankovskiy

Демченко Александра Николаевна – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Aleksandra N. Demchenko

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0001-7250-0977

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

пациентов с БК. К основным офтальмологическим проявлениям относят: эписклерит (29%), склерит (18%), увеит – 17% (передний – 60%, панувеит – 30%), причем он носит рецидивирующий характер и в 50% случаев сопровождается развитием гипопиона [2].

Увеит может возникнуть до установления диагноза воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) и проявиться как во время обострения, так и в период ремиссии БК или ЯК [2]. В большинстве случаев увеит протекает бессимптомно и часто сочетается с поражениями суставов и кожи [3]. При увеите воспаление затрагивает радужную оболочку, стекловидное тело, сетчатку, хориоидею. Продолжительное хроническое воспаление при увеите формирует внутриглазные спайки, следствием чего является возникновение глаукомы и катаракты [4].

В 1925 г. впервые В. Crohn описал двух пациентов с ЯК в сочетании с увеитом, кератитом и конъюнктивитом [5].

По данным К. Das, у 52,2% пациентов увеит выявлен до установления диагноза ВЗК. У 26% пациентов симптомы внекишечных проявлений (ВКП) возникали до установки диагноза ВЗК (в среднем за 5 мес до установки – 0–25 мес). Также стоит отметить, что, по наблюдениям К. Das, у 78,5% больных обострение увеита совпадает с рецидивом ВЗК [6]. По данным ряда исследований, риск развития воспаления сосудистой оболочки глаза увеличивается до 33% при наличии симптомов поражения суставов [7]. Мужчины страдают от поражения глаз чаще – в 8% случаев, женщины – в 4,7% [4]. По данным S. Vavricka и соавт., увеит выявлен у 11% общего числа пациентов с БК, при этом заболевание кишечника у них протекало тяжелее. Более 60% пациентов с перекрестом БК и увеита составили женщины.

Склерит и задний увеит чаще всего приводят к потере зрения и встречаются у 1% больных ВЗК. Известны также описания 13 больных ВЗК с явлениями заднего увеита, хориоидита и ретробульбарного неврита [8].

Клиническая картина поражения глаз при ВЗК характеризуется болью в глазу, часто иррадирующей по ходу ветвей тройничного нерва в область зубов, щеки, носа, виска и лба, а также слезотечением, фотофобией, головной болью. Также наблюдаются снижение остроты зрения, фотопсия, метаморфопсия, макро- или микропсия. При осмотре: конъюнктивальная инъекция, гиперемия радужки вплоть до изменения ее цвета, ухудшение зрения (слепота). У пациентов с указанными жалобами следует активно выяснять наличие таких симптомов, как диарея с примесями слизи и крови, боли в животе, тенезмы, тошнота, рвота, снижение массы тела, периферические отеки, тромбозы, боли в крупных и мелких суставах, позвоночнике, появление сыпи и бляшек на коже, повышение температуры тела, выраженная общая слабость. Следует также обратить внимание на наследственный анамнез (наличие у родственников ВЗК и других иммуноопосредованных заболеваний), а также наличие у самого пациента других ранее установленных аутоиммунных заболеваний [9, 10].

К необходимой лабораторной диагностике относят прежде всего показатели крови: уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, общий белок, альбумин, электролиты, показатели функции печени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой). Как неинвазивный метод диагностики ВЗК может использоваться анализ кала на кальпротектин [11].

С целью выявления системных заболеваний, ассоциированных с поражениями глаз, назначают исследова-



Рис. 1. Фотография пациента У. с кератouveитом.

Fig. 1. Photo of Patient U. with keratouveitis.

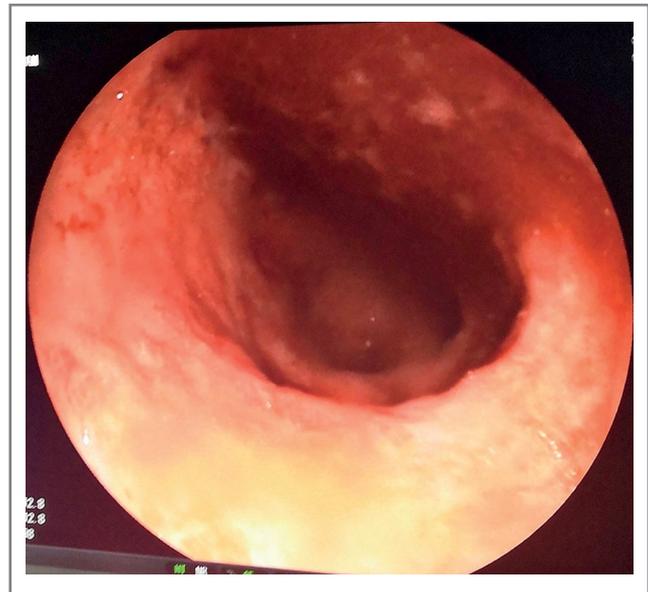


Рис. 2. Колоноскопия больного У. Сосудистый рисунок смазан, перестроен, множественные эрозии до 3–4 мм. Заключение: ЯК, тотальное поражение, умеренной активности (2 балла по Schroeder).

Fig. 2. Patient U's colonoscopy. Vascular pattern oiled, rebuilt, multiple erosion up to 3–4 mm. Conclusion: ulcerative colitis, total loss, moderate activity (2 points for Schroeder classification).

ния крови на ревматоидный фактор, антигены HLA-B27, HLA-B51, антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к цитруллинированному пептиду двуспиральной ДНК, к нуклеосомам, кардиолипину; антифосфолипидные антитела [12]. Физикальное исследование и инструментальная диагностика заболеваний глаз включают в себя проведение общего офтальмологического осмотра, измерение остроты зрения – визометрию, измерение внутриглазного давления – офтальмотонометрию, исследование щелевой лампой структур глаза – биомикроскопию, исследование сетчатки глаза – оптическую когерентную томографию, исследование сосудов глаза и зрительного нерва – флюоресцентную ангиографию, биомикрофотографию глазного дна с использованием фундус-камеры, ультразвуковое исследование и периметрию глаза [13].

Клиническое наблюдение

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» обратился пациент У., 30 лет. В 2017 г. впервые появились покраснение глаз и ощущение «песка в глазах». Офтальмологом по месту жи-

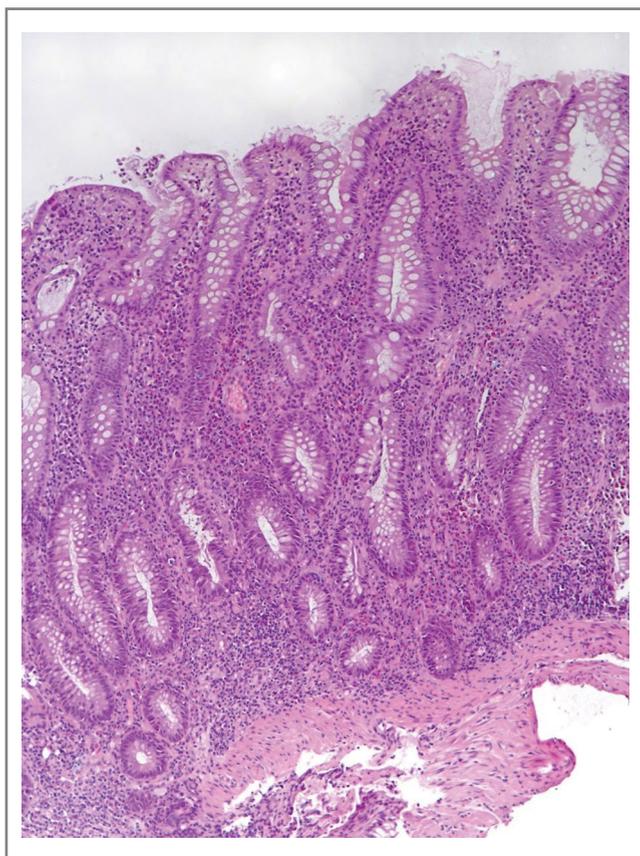


Рис. 3. Слизистая оболочка толстой кишки больного У. Деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток, участки базального плазмозитоза. Клетки густого воспалительного инфильтрата не распространяются за пределы собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Fig. 3. Mucous membrane of patient U's colon. Crypt deformation, decreased number of Goblet cells, basal plasmacytosis. Coloration with hematoxylin and eosin. Magnification up to 120x.

тельства в г. Оренбурге установлен аутоиммунный увеит и назначено лечение топическими стероидами, но полной ремиссии достичь не удавалось. В 2020 г. у пациента появился жидкий стул с прожилками крови. Колопроктологом обнаружен геморрой, после лечения которого отмечал временное улучшение. В 2021 г. вновь появилась кровавая диарея. В связи с безуспешностью амбулаторного лечения госпитализирован в отделение патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

При осмотре обращало на себя внимание покраснение глаз (рис. 1), повышение в крови С-реактивного белка до 37,23 мг/л и лейкоцитов до 12×10^9 /л, а в кале – кальпротектина – до 773 мкг/г. При ультразвуковом исследовании кишечника отмечено утолщение стенки сигмовидной кишки до 5–6 мм. Выполнена колоноскопия: эндоскоп проведен в купол слепой кишки: слизистая оболочка прямой, сигмовидной, нисходящей и поперечно-ободочной кишки отечна, гиперемирована, сосудистый рисунок перестроен, слизистая оболочка рыхлая, с множественными эрозиями до 4–5 мм, покрытыми фибрином. Заключение: ЯК, субтотальное поражение, умеренная активность (рис. 2). Взята биопсия с целью проведения гистологического исследования и методом поли-

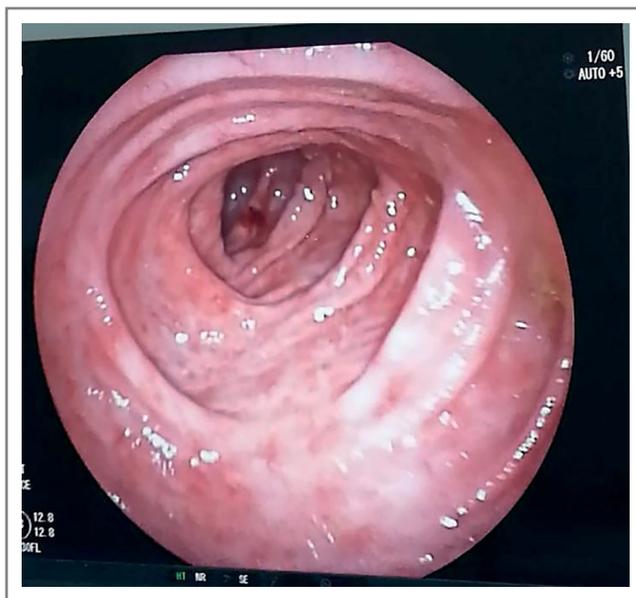


Рис. 4. Колоноскопия больного У. Сосудистый рисунок перестроен, очаговая гиперемия слизистой оболочки толстой кишки (1 балл по Schroeder).

Fig. 4. Vasculature pattern rebuilt, focal hyperemia colon mucous (1 points for Schroeder classification).



Рис. 5. Регресс симптомов аутоиммунного увеита у больного У.

Fig. 5. Regression of autoimmune uveitis in patient U.

меразной цепной реакции диагностики биоптатов на цитомегаловирусную инфекцию, туберкулез, вирус Эпштейна–Барр.

В ходе обследования исключены кишечные инфекции, в том числе клостридиальная, туберкулез и ассоциированное с цитомегаловирусной инфекцией поражение кишечника.

При гистологическом исследовании толстой кишки выявлены деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток, участки базального плазмозитоза, клетки густого воспалительного инфильтрата не распространяются за пределы собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 3).

Учитывая хроническое непрерывное течение ЯК, субтотальное поражение толстой кишки, эндоскопическое умеренную степень активности, наличие ВКП в виде аутоиммунного увеита, пациенту назначена терапия адалимумабом – генно-инженерным биологическим препаратом с антицитокиновым механизмом действия. Постепенно наступила клиническая ремиссия.

Через 4 мес проведено повторное обследование. Колоноскопия: эндоскоп проведен на 10 см в терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной

кишки бледно-розовая, очагово гиперемирована, гладкая, блестящая. Гаустры выражены. Сосудистый рисунок очагово смазан. Заключение: ЯК, ремиссия (рис. 4). Офтальмологом отмечен регресс воспалительных изменений глаз (рис. 5).

ВКП при ВЗК разнообразны, и практически любой орган может вовлекаться в патологический процесс, о чем должны быть осведомлены не только врачи-гастроэнтерологи, но также врачи других специальностей (дерматологи, офтальмологи, ревматологи, инфекционисты, гепатологи, хирурги и др.). Представленное клиническое наблюдение имеет своей целью обратить внимание на сочетание ВЗК и ВКП в форме аутоиммунного увеита. Поздняя диагностика ВЗК может обуславливаться тем, что внекишечные поражения органов способны предшествовать классическим кишечным симптомам ЯК и БК. Поэтому клиницистам полезно знать все «маски», под которыми скрываются ВЗК.

Заключение

Многогранность клинической картины ВЗК, сложность диагностики, отсутствие настороженности врачей общей практики относительно ВКП приводят к большому числу диагностических ошибок и, следовательно, к потере времени для назначения адекватного лечения.

Активное выявление, своевременная диагностика системных проявлений ВЗК и назначение оптимального лечения генно-инженерными биологическими препаратами при сочетанной иммуновоспалительной патологии позволяют добиться ремиссии, предотвратить развитие аутоиммунных осложнений и повысить качество жизни пациентов.

Список сокращений

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ВКП – внекишечные проявления

ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Князев О.В., Парфенов А.И., Каграманова А.В., и др. Диагностика и лечение язвенного колита: учебное пособие. М.: Вита-Пресс, 2023 [Kniyazev OV, Parfenov AI, Kagramanova AV, et al. Diagnostika i lecheniye iazvennogo kolita: uchebnoye posobiye. Moscow: Vita-Press, 2023 (in Russian)].
2. Banares AA, Jover JA, Fernandez-Guiterrez JL. Bowel inflammation in anterior uveitis and spondylarthropathy. *J Rheumatol.* 1995;22:1112-7.
3. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondylarthropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:61-4. DOI:10.1001/archophth.1997.01100150063010
4. Horai R, Zarate-Blades CR, Dillenburg-Pilla P, et al. Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site. *Immunity.* 2015;43:343-53. DOI:10.1016/j.immuni.2015.07.014
5. Crohn BB. Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *Am J Med Sci.* 1925;3:335-52. DOI:10.3748/wjg.v23.i32.5836
6. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1-13. DOI:10.1023/a:1026629528233
7. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1982-92. DOI:10.1097/MIB.0000000000000392
8. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohn's Colitis.* 2018;13:541-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy191
9. Schulman MF, Sugar A. Peripheral corneal infiltrates in inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol.* 1981;13:109-13.
10. Walker JC, Selva D, Pietrus G. Optic disc swelling in Crohn's disease. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1998;26:329-32. DOI:10.1111/j.1442-9071.1998.tb01338
11. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4:149-56. DOI:10.1002/ibd.3780040210
12. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2020;2:4-11 [Parfenov AI, Knyazev OV, Kagramanova AV. Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;2:4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000535
13. Нероев В.В., Танковский В.Э. Увеиты (основные симптомы, лечение). М.: Триумф, 2019 [Neroiev VV, Tankovskii VE. Uveity (osnovnyye simptomsy, lecheniye). Moscow: Triumf, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2023



OMNIDOCOR.RU

Тотальная дуоденопанкреатэктомия: роль мультидисциплинарного командного подхода в успешном лечении

А.В. Шабунин^{1,2}, А.С. Аметов^{1,2}, М.М. Тавобиллов^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{✉1,2}, А.А. Карпов¹, А.В. Ланцынова¹,
Э.Н. Венгерова^{1,2}, А.И. Поливцева^{1,2}, В.Б. Румер¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В рамках подготовки к хирургическому лечению все пациенты проходят комплексное обследование с целью выявить и скорректировать сопутствующие заболевания. К редким сопутствующим заболеваниям относят первичную хроническую надпочечниковую недостаточность. В данной работе представлен клинический случай тотальной дуоденопанкреатэктомии у пациентки с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Периоперационный период, особенно после таких длительных и обширных оперативных вмешательств, не всегда сопряжен с возможностью соблюдения соответствующих протоколов, поэтому всегда необходимо индивидуально ориентироваться на лабораторные показатели и клиническую картину. Важен персонализированный и мультидисциплинарный подход при периоперационном ведении пациентов со сложной коморбидной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет в исходе панкреатэктомии, поджелудочная железа, тотальная дуоденопанкреатэктомия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Для цитирования: Шабунин А.В., Аметов А.С., Тавобиллов М.М., Пашкова Е.Ю., Карпов А.А., Ланцынова А.В., Венгерова Э.Н., Поливцева А.И., Румер В.Б. Тотальная дуоденопанкреатэктомия: роль мультидисциплинарного командного подхода в успешном лечении. Терапевтический архив. 2024;96(2):147–152. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202581

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Total duodenopancreatectomy: the role of a multidisciplinary team approach in successful treatment. Case report

Alexey V. Shabunin^{1,2}, Alexandr S. Ametov^{1,2}, Mikhail M. Tavobilov^{1,2}, Evgeniya Yu. Pashkova^{✉1,2}, Alexey A. Karpov¹,
Aysa V. Lantsynova¹, Elina N. Vengerova^{1,2}, Anastasiya I. Polivtseva^{1,2}, Veronica B. Rumer¹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

In order to identify and correct concomitant diseases all patients undergo a comprehensive examination before surgical treatment. Rare concomitant diseases include primary chronic adrenal insufficiency. This clinical case presents the total duodenopancreatectomy in a patient with primary chronic adrenal insufficiency. Available algorithms are not always suitable in the treatment of such patients after surgical interventions, especially long-term and extensive. It is necessary to focus on laboratory parameters and the clinical picture. An individual and multidisciplinary approach to the treatment of patients with comorbid pathologies is important.

Keywords: diabetes mellitus after pancreatectomy, pancreas, total duodenopancreatectomy, exocrine pancreatic insufficiency, intracurrent papillary mucinous tumor, primary chronic adrenal insufficiency

For citation: Shabunin AV, Ametov AS, Tavobilov MM, Pashkova EYu, Karpov AA, Lantsynova AV, Vengerova EN, Polivtseva AI, Rumer VB. Total duodenopancreatectomy: the role of a multidisciplinary team approach in successful treatment. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):147–152. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202581

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. отд-нием эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: parlodel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1949-914X

✉ Evgeniya Yu. Pashkova. E-mail: parlodel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1949-914X

Шабунин Алексей Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4230-8033

Alexey V. Shabunin. ORCID: 0000-0002-4230-8033

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., науч. рук. отд-ния эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. эндокринологии, зав. сетевой каф. ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Alexandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Тавобиллов Михаил Михайлович – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0335-1204

Mikhail M. Tavobilov. ORCID: 0000-0003-0335-1204

Введение

Традиционно считается, что в практике врача-эндокринолога в структуре пациентов с сахарным диабетом (СД) чаще всего приходится сталкиваться с СД 1 или 2-го типа. Тем не менее, по последним данным, 3-е место в структуре типов СД занимает диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП). Пациенты с ДЭП составляют 5–10% всех пациентов с СД. ДЭП – заболевание, развивающееся вторично по отношению к заболеваниям поджелудочной железы (ПЖ), наиболее часто возникает вследствие острого или хронического панкреатита, оперативных вмешательств на ПЖ, опухолей, режес-гемохроматоза и муковисцидоза [1].

Одним из вариантов погранично-злокачественных опухолей ПЖ является внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (ВПМО) ПЖ – эпителиальная опухоль, развивающаяся в протоковой системе ПЖ и состоящая из продуцирующих муцин клеток, которые формируют сопочковые структуры. По мере роста ВПМО происходит развитие от гипертрофии эпителиальной выстилки панкреатических протоков до инвазивного рака, который является конечной стадией процесса [2].

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения в зависимости от локализации первичного поражения протоковой системы ПЖ ВПМО разделяют на 3 группы:

- 1) ВПМО главного протока ПЖ, которая встречается в 53,4% случаев;
- 2) ВПМО ветвей главного протока ПЖ, которая встречается в 38,4% случаях и чаще всего локализуется в крючковидном отростке и хвосте ПЖ;
- 3) смешанный тип – включает в себя сочетание 2 описанных выше типов и наблюдается в 8,2% случаях.

В настоящее время наиболее информативным методом выявления ВПМО является магнитно-резонансная холангио-панкреатикография. При данном методе ВПМО главного панкреатического протока (главного протока ПЖ) визуализируется как сегментарное или диффузное расширение вирсунгова протока с дефектами наполнения, что обусловлено скоплениями муцина. Диагностическими признаками злокачественной ВПМО являются наличие пристеночных узлов и диффузное расширение главного протока железы более 15 мм. Как правило, объем хирургического вмешательства определяется локализацией опухолевого поражения протоковой системы ПЖ, результатами

срочного гистологического исследования, а также наличием серьезных сопутствующих патологий [3].

Среди оперативных вмешательств на ПЖ тотальная дуоденопанкреатэктомия (ТДПЭ) по праву относится к разряду сложных и может выполняться только высококвалифицированным хирургом. В последние годы послеоперационные исходы ТДПЭ улучшились благодаря достижениям в хирургических методах, системах мониторинга гликемии, возможности использовать непрерывное внутривенное введение инсулина в послеоперационном периоде и помповую инсулинотерапию в дальнейшем наряду с совершенствованием препаратов инсулина и ферментов ПЖ [4–7].

Недавние исследования также продемонстрировали, что ТДПЭ не уступает результатам после панкреатодуоденальных резекций (ПДР) в отношении количества послеоперационных осложнений и летальности, качества жизни после операции и долгосрочной выживаемости.

Основные показания к выполнению ТДПЭ следующие: наличие в крае резекции опухолевых клеток (протоковая аденокарцинома) при панкреатодуоденальной резекции либо дистальной резекции ПЖ, ВПМО, мультифокальная нейроэндокринная опухоль ПЖ, мультифокальные метастазы в ПЖ и хронический панкреатит [6, 8, 9].

Диабет после ТДПЭ характеризуется тотальным дефицитом инсулина, панкреатического глюкагона, соматостатина и панкреатического полипептида. А. Lund и соавт. описали гормональные профили 10 пациентов с ТДПЭ, показывающие неопределяемые уровни С-пептида и панкреатического полипептида в плазме, но обнаруживаемые концентрации глюкагона, что обусловлено двумя причинами: экстрапанкреатической продукцией глюкагона в энтероэндокринных клетках кишки и возможными погрешностями в лабораторном определении глюкагона (некоторые реактивы перекрестно реагируют на другие белки семейства глюкагона – окцинтотомулин, глюкагоноподобные пептиды) [10–12].

Кроме того, ТДПЭ при раке обычно включает резекцию части верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как дистальный отдел желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта, что вместе с мальабсорбцией и стеатореей из-за тотальной экзокринной недостаточности ПЖ дополнительно влияет на усвоение питательных веществ и стабильность гликемии. Адьювантная химиотерапия, глюкокортикоиды, аналоги соматостатина длительного действия и ингибиторы тирозинкиназы для лечения ос-

Информация об авторах / Information about the authors

Карпов Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-хирург отд-ния хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-5142-1302

Ланцынова Айна Владимировна – мл. науч. сотр., врач-хирург отд-ния хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9461-6791

Венгерова Элина Наильевна – врач-эндокринолог отд-ния эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0009-0009-8649-0656

Поливцева Анастасия Игоревна – врач-ординатор отд-ния эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0009-0003-9427-8416

Румер Вероника Борисовна – врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-2803-470X

Alexey A. Karpov. ORCID: 0000-0002-5142-1302

Aysa V. Lantsynova. ORCID: 0000-0002-9461-6791

Elina N. Vengerova. ORCID: 0009-0009-8649-0656

Anastasiya I. Polivtseva. ORCID: 0009-0003-9427-8416

Veronica B. Rumer. ORCID: 0000-0002-2803-470X

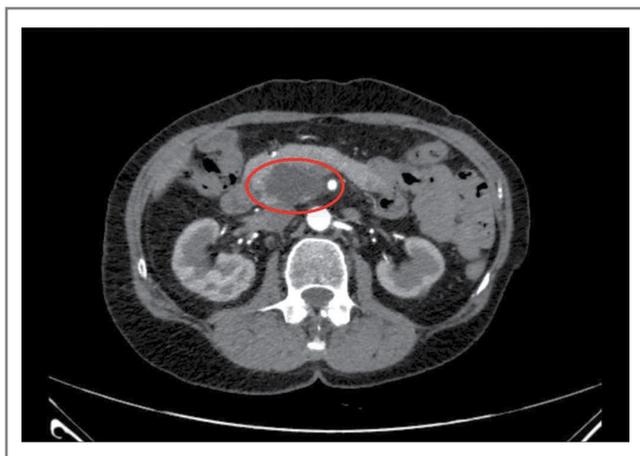


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с контрастным усилением от 04.02.2023.

Красным цветом обведена локализация наиболее крупной кистозной опухоли.

Fig. 1. Computed tomogram of the abdominal organs with contrast enhancement dated 04.02.2023. The location of the largest cystic tumor is outlined in red.

новного заболевания также могут оказывать потенциальное негативное влияние на контроль гликемии. Более того, ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае, выявило, что тощаковая гипергликемия в раннем послеоперационном периоде – более 8,6 ммоль/л – является одним из независимых факторов риска развития послеоперационных осложнений (гастростаз, желудочно-кишечное или внутрибрюшное кровотечение, пневмония, инфекционные осложнения, печеночная или дыхательная недостаточность) у пациентов, перенесших ТДПЭ, а гликированный гемоглобин более 7% связан со снижением общей выживаемости [13].

СД, развивающийся после ТДПЭ, относится к редким вариантам ДЭП и отличается крайне высокой вариабельностью гликемии. Именно поэтому этот вариант диабета называют хрупким, лабильным. Оценить истинную вариабельность глюкозы крови у этих пациентов при помощи самоконтроля по глюкометру невозможно, поскольку в течение дня фиксируются многочисленные быстрые переходы из диапазона гипо- в диапазон гипергликемии, именно поэтому в данном случае оптимально использование систем непрерывного мониторинга гликемии. Это позволяет немедленно реагировать на выявленные изменения, предотвращая угрожающие жизни. Следует ориентироваться на «время в целевом диапазоне», поскольку, несмотря на отсутствие рекомендаций по ведению этих пациентов, очевидно, что гликированный гемоглобин у них не может служить показателем адекватного контроля углеводного обмена.

Тем не менее, устанавливая целевой уровень гликированного гемоглобина при формулировании диагноза, врач может зафиксировать целевые показатели глюкозы крови перед и после приемов пищи. Очевидно, что таким пациентам стоит устанавливать более высокие целевые показатели гликемии, приравнивая их к пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Необходимо отметить, что при проведении ТДПЭ наряду с абсолютной эндокринной недостаточностью, сопровождающейся потерей всех пяти видов клеток панкреатических островков одновременно, у данной категории больных раз-

вивается и экзокринная недостаточность ПЖ, которая в свою очередь затрудняет достижение оптимального уровня гликемии и подбор инсулинотерапии [14].

После любого оперативного вмешательства пациенту предстоит длительный период реабилитации. Степень выраженности операционного стресса зависит в том числе от продолжительности и объема оперативного вмешательства, а также сопутствующих заболеваний. В рамках подготовки к хирургическому лечению пациенты проходят комплексное обследование для выявления сопутствующей патологии. Несомненно, хирургам и анестезиологам чаще всего приходится сталкиваться с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД, ожирением, болезнями органов дыхания. К редким, но крайне сложным в периоперационном управлении заболеваниям относится первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (1-ХНН).

Представленный клинический случай демонстрирует сложности ведения пациента с 1-ХНН после ТДПЭ.

Клинический случай

Пациентка Б., 74 года, в плановом порядке госпитализирована в специализированное отделение гепатопанкреато-бiliary хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в феврале 2023 г. для решения вопроса об оперативном вмешательстве в связи с увеличением в размерах выявленных ранее кистозных образований в головке и хвосте ПЖ. По данным компьютерной томографии с контрастным усилением от ноября 2021 г. впервые обнаружено гиподенсное образование с бугристым контуром в головке ПЖ, состоящее из многочисленных кист и перегородок, накапливающее контрастный препарат, в хвосте – гиподенсное образование, не накапливающее контрастный препарат, рекомендовано динамическое наблюдение. Через год проведено повторное обследование, отмечено увеличение размеров кистозных образований, рекомендовано дообследование в условиях стационара.

Помимо этого пациентка имеет несколько эндокринных заболеваний, имевших важное значение при определении тактики лечения и подготовке к операции. На протяжении 27 лет страдает 1-ХНН, по поводу которой регулярно принимает таблетированный гидрокортизон по 20 мг в день; также с октября 2018 по июнь 2019 г. принимала тиамазол в дозе 15 мг в связи с диагностированным диффузным токсическим зобом, на фоне терапии сохраняется клинико-лабораторная ремиссия (тиреотропный гормон от 2022 г. – 2,98 мкМЕ/мл).

В период госпитализации проведен ряд лабораторных и инструментальных обследований. Первым этапом выполнена эндосонография ПЖ, по результатам которой обнаружены признаки кистозной опухоли. По данным мульти-спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены признаки состоявшегося кровотечения в полость кисты. Клиническая картина расценена как ВМПО ПЖ 3-го типа с дисплазией эпителия легкой степени с тотальным поражением ПЖ (рис. 1).

Принимая во внимание полученные результаты, в феврале 2023 г. проведено оперативное вмешательство в объеме ТДПЭ с сохранением желудка, селезенки и селезеночных сосудов (ТДПЭ в модификации Боткинской больницы); рис. 2, 3.

Учитывая объем хирургического вмешательства, с целью оптимизации контроля гликемии пациентке за 2 дня до операции установлена система непрерывного мониторинга глюкозы Freestyle Libre. Исходно нарушений

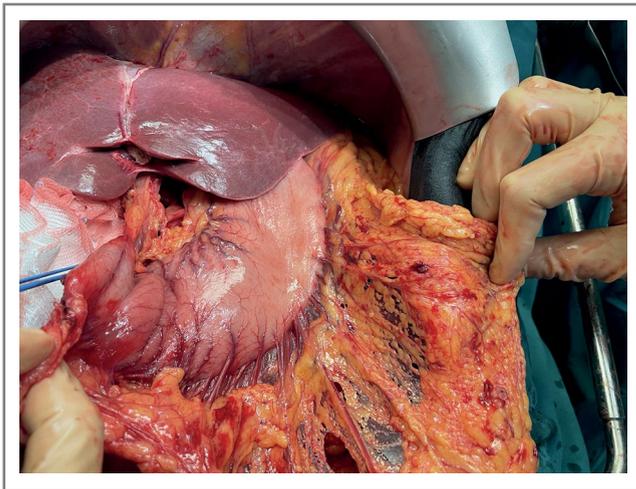


Рис. 2. Интраоперационное фото: сохранный желудок у пациентки во время ТДПЭ в модификации Боткинской больницы.

Fig. 2. Intraoperative photo: the patient's stomach was preserved during total duodenopancreatectomy as modified by the Botkin Hospital.

углеводного обмена не отмечено. По данным мониторинга зарегистрирована гипергликемия до 10,4 ммоль/л уже через 4 ч после операции, начата непрерывная внутривенная инфузия инсулина через инфузомат с начальной скоростью 1 Ед/ч с ежечасной коррекцией скорости поступления инсулина.

Важно подчеркнуть, что интраоперационно пациентке осуществлялось парентеральное введение преднизолона по 30 мг каждые 3–4 ч на 5–10% растворе глюкозы внутривенно капельно, суммарно 90 мг.

На графике, представленном ниже (рис. 4), отчетливо заметна высокая вариабельность гликемии, обусловленная как влиянием вводимого каждые 4 ч преднизолона, так и энтеральным питанием, вводимым через назоинтестинальный зонд по 150–200 мл каждые 6 ч.

В реанимационном отделении предполагалось введение преднизолона по 30 мг каждые 6 ч (120 мг/сут), однако на фоне данной схемы отмечено быстрое снижение натрия крови с одновременным повышением калия и стойкой тенденцией к гипотонии, что потребовало увеличения дозы преднизолона до 180 мг/сут (табл. 1).

После перевода в специализированное хирургическое отделение начат подбор инсулинотерапии на фоне заместительной терапии высокими дозами микронизированного панкреатина. Нужно отметить, что, несмотря на высокие дозы преднизолона, длительно сохранялись тошнота и эпизоды рвоты, которые нельзя было объяснить последствиями операции (по данным динамической рентгенографии пассаж жидкого контрастного препарата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта не затруднен). Помимо этого фиксировались характерные для декомпенсации над-

Таблица 1. Динамические показатели электролитов крови
Table 1. Dynamic indicators of blood electrolytes

Дата	06.02	07.02	08.02	10.02	11.02	13.02	14.02	16.02	17.02	18.02	19.02	20.02
Калий, ммоль/л (3,4–4,5)	5,54	6,6	5,2	5	3,6	5,6	4,7	4,3	2,5	2,9	4,6	4,2
Натрий, ммоль/л (135–146)	138	136	133	120	138	133	136	139	141	141	136	137

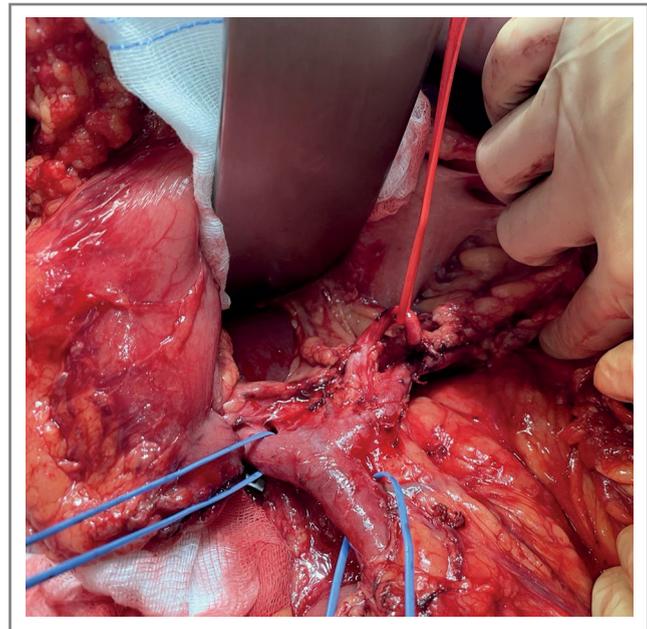


Рис. 3. Интраоперационное фото: сохранные селезеночные сосуды у пациентки во время ТДПЭ в модификации Боткинской больницы.

Fig. 3. Intraoperative photo: preserved splenic vessels in a patient during total duodenopancreatectomy as modified by the Botkin Hospital.

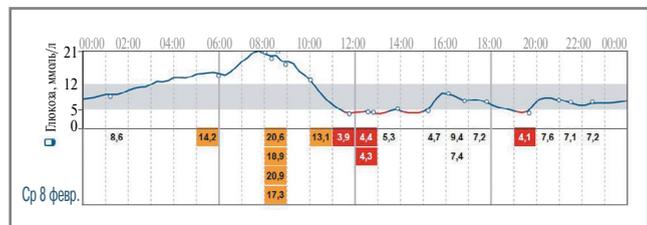


Рис. 4. Обзор гликемического профиля.

Fig. 4. Glycemic profile overview.

почечниковой недостаточности электролитные нарушения: высокий уровень калия и гипонатриемия. Учитывая нетипичность этих симптомов у пациентов после успешно проведенной ТДПЭ, они обуславливались, вероятнее всего, именно надпочечниковой недостаточностью, потребовавшей в данном случае терапии парентеральным преднизолоном в высоких дозах в течение 12 дней после операции.

В течение этого времени проводилось постепенное снижение доз преднизолона с дальнейшим переводом на таблетированный гидрокортизон в дозе 15 мг утром, 10 мг днем и 5 мг вечером.

Тошнота и рвота значительно затрудняли подбор сахароснижающей терапии и прием адекватных доз ферментных препаратов, и только после полного их прекращения

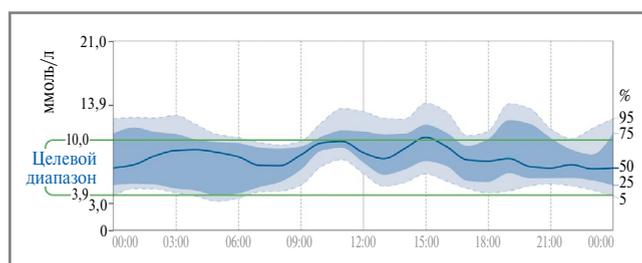


Рис. 5. Данные непрерывного мониторинга глюкозы пациентки в периоперационный период.

Fig. 5. Data from the patient's continuous glucose monitoring system during the perioperative period.

удалось подобрать оптимальную схему базис-болюсной терапии, а также адекватную заместительную ферментную терапию.

В результате подобрана терапия инсулином детемир 8 Ед в 8:00 в сочетании с ИУКД аспарт, исходя из подобранных индивидуальных углеводных коэффициентов 1ХЕ:1ЕД на все приемы пищи (суммарная суточная доза 7–10 ЕД). На фоне терапии удалось достичь стабилизации показателей гликемии в пределах индивидуальных целевых значений (рис. 5).

С целью компенсации тотальной ферментной недостаточности ПЖ пациентке назначен регулярный прием микронизированного панкреатина по 160 тыс. МЕ на основные приемы пищи и 50 тыс. МЕ – на перекусы.

Основной акцент в послеоперационном ведении пациентки сделан на структурированном обучении правилам апанкреатической жизни по разработанной нами программе, поскольку для пожилого пациента факт развития лабильного диабета с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ является серьезным стрессом.

Обсуждение

Данный случай представляет огромный научно-практический интерес для эндокринолога. Контроль гликемии у пациентов после ТДПЭ всегда сложен в связи с обязательным развитием лабильного СД и быстрым переходом из диапазона гипер- в диапазон гипогликемии, что требует регулярного контроля и постоянной коррекции терапии.

При сочетании с надпочечниковой недостаточностью задача усложняется, поскольку парентеральное введение высоких доз глюкокортикоидов также способствует повышению гликемии, степень и скорость этого повышения в начале лечения непредсказуемы.

Известно, что пациенты с 1-ХНН нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами глюко- и минералокортикоидов [15]. Подбор базовой терапии обычно не представляет значимых сложностей, хотя четких лабораторных критериев адекватности заместительной терапии нет и основным показателем компенсации является самочувствие пациента. Сложности возникают при возникновении острых заболеваний, травм, беременности, оперативных вмешательств, поскольку кортизол является основным адаптогенным гормоном и продукция его возрастает значимо в ответ на любые стрессовые факторы.

Особую проблему представляет ведение пациентов с 1-ХНН после обширных травматичных оперативных вмешательств. Обусловлено это рядом факторов: во-первых, это редкое заболевание и клинический опыт эндокринологов и анестезиологов-реаниматологов весьма ограничен, во-вторых, имеющиеся клинические рекомендации

предлагают использовать препараты гидрокортизона для парентерального введения, отсутствовавшие в аптечной сети в Российской Федерации уже на момент опубликования этих рекомендаций в 2021 г. [16]. В-третьих, в рекомендациях предложен жесткий режим дозирования гидрокортизона после операции по 100 мг/сут с предложением увеличить на 50–100% в зависимости от цифр артериального давления и самочувствия пациента, однако, по нашим наблюдения, такие дозы (в пересчете на преднизолон) не покрывают и 1/2 потребности пациентов в препаратах глюкокортикоидов.

При анализе доступной литературы нам не удалось найти схожего клинического случая, что указывает на редкость описанного нами сочетания патологий.

Заключение

Для успешного лечения пациента с описанной нами тяжелой коморбидной патологией необходима слаженная командная работа эндокринолога, хирурга, анестезиолога-реаниматолога и гастроэнтеролога. И даже несмотря на командный подход, пожилой пациент с таким сочетанием тяжелых патологий имеет сложный прогноз, не всегда ожидаемое течение послеоперационного периода и нуждается в персонализированном лечении, сильно отличающемся от прописанного в клинических рекомендациях. Ведение пациента после ТДПЭ требует не только грамотного периоперационного ведения, но и обязательного обучения правилам новой «апанкреатической» жизни, которая включает в себя заместительную ферментную терапию и освоение навыков инсулинотерапии с акцентом на частый самоконтроль и своевременное купирование гипогликемий.

Ведение подобных пациентов требует тщательного баланса между поступлением пищи и введением инсулина, и такой баланс возможен только при непрерывном мониторинговании глюкозы. Необходимо внедрять программы терапевтического обучения, позволяющие осуществить бригадный подход с непосредственным участием пациента, который наряду с врачами несет ответственность за результат и эффективное и безопасное управление заболеванием.

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. А.В. Шабунин, А.С. Аметов – концепция исследования, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи; Е.Ю. Пашкова, М.М. Тавобилов – написание текста, редактирование; А.А. Карпов, А.В. Ланцынова, Э.Н. Венгерова, А.И. Поливцева – сбор материала, написание текста; все авторы принимали участие в обсуждении результатов и формировании заключительной версии статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Shabunin, A.S. Ametov – the concept of research, scientific guidance, approval of the final version of the article; E.Yu. Pashkova, M.M. Tavobilov – text writing, editing; A.A. Karpov, A.V. Lantsynova, A.I. Polivtseva, E.N. Vengerova – data collection, text writing; all authors took part in the discussion of the results and the formation of the final version of the article.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

1-ХНН – первичная хроническая надпочечниковая недостаточность
ВПМО – внутритротоковая папиллярно-муцинозная опухоль
ДЭП – диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы

ПЖ – поджелудочная железа
СД – сахарный диабет
ТДПЭ – тотальная дуоденопанкреатэктомия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226-37. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30106-6
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8. DOI:10.1111/his.13975
- Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann of Surg Oncol.* 2005;12:124-32. DOI:10.1245/ASO.2005.02.030
- Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA, et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Review of the national cancer data base. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):21-8. DOI:10.1016/j.hpb.2015.07.009
- Stoop TF, Ateeb Z, Ghorbani P, et al. Surgical outcomes after total pancreatectomy: A high-volume center experience. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(3):1543-51. DOI:10.1245/s10434-020-08957-x
- Loos M, Al-Saeedi M, Hinz U, et al. Categorization of differing types of total pancreatectomy. *JAMA Surg.* 2022;157(2):120-8. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5834
- Stoop TF, Ghorbani P, Scholten L, et al. Total pancreatectomy as an alternative to high-risk pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy: A propensity score analysis on surgical outcome and quality of life. *HPB (Oxford).* 2022;24(8):1261-70. DOI:10.1016/j.hpb.2021.12.018
- Scholten L, Stoop TF, Del Chiaro M, et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. *Br J Surg.* 2019;106(13):1735-46. DOI:10.1002/bjs.11296
- Maker AV, Sheikh R, Bhagia V. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(6):873-83. DOI:10.1007/s00423-017-1603-8
- Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Evidence of extrapancreatic glucagon secretion in man. *Diabetes.* 2016;65(3):585-97. DOI:10.2337/db15-1541
- Sun EW, Martin AM, de Fontgalland D, et al. Evidence for glucagon secretion and function within the human gut. *Endocrinology.* 2021;162(4):bqab022. DOI:10.1210/endo/bqab022
- Lund A. On the role of the gut in diabetic hyperglucagonaemia. *Dan Med J.* 2017;64(4):B5340.
- Shi H, Jin C, Fu D. Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(2):265-74. DOI:10.3748/wjg.v23.i2.265
- Scholten L, Latenstein AEJ, van Eijck C, et al. Outcome and long-term quality of life after total pancreatectomy (Panorama): A nationwide cohort study. *Surgery.* 2019;166(6):1017-26. DOI:10.1016/j.surg.2019.07.025
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum.* 2017;19(4):8-19 [Melnichenko GA, Troshina EA, Yukina MYu, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project). *Consilium Medicum.* 2017;19(4):8-19 (in Russian)].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. М. 2021; с. 32-4 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnaia nadpochechnikovaia nedostatochnost. Moscow. 2021; p. 32-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Классификация хронического гастрита: исторический экскурс и современное состояние вопроса

М.А. Ливзан¹, Д.С. Бордин²⁻⁴, О.В. Гаус^{✉1}, М.А. Лисовский¹, С.И. Мозговой¹, А.В. Кононов¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Более века врачи отмечали связь хронического гастрита с развитием рака желудка, что вызвало большой интерес к изучению и систематизации хронического гастрита, прежде всего для оценки индивидуального риска рака и эффективной канцеропревенции. Накопленные знания об этиологии, патогенезе и морфологии гастритов позволили обобщить представления об этой нозологии в классификациях, которыми пользуются практикующие врачи в наши дни. Разработанные и внедренные в практику системы для оценки выраженности атрофии/кишечной метаплазии (OLGA/OLGIM) определяют тактику курации больного.

Ключевые слова: хронический гастрит, классификация гастритов, система OLGA, система OLGIM, Киотский консенсус, *Helicobacter pylori*
Для цитирования: Ливзан М.А., Бордин Д.С., Гаус О.В., Лисовский М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Классификация хронического гастрита: исторический экскурс и современное состояние вопроса. Терапевтический архив. 2024;96(2):153–158.

DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202578

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Classification of chronic gastritis: historical digression and current state of the issue. A review

Maria A. Livzan¹, Dmitry S. Bordin²⁻⁴, Olga V. Gaus^{✉1}, Maksim A. Lisovskiy¹, Sergei I. Mozgovoi¹, Alexei V. Kononov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

For more than a century, physicians have noted the relationship of chronic gastritis with the development of gastric cancer, which prompted great interest in the study and systematization of chronic gastritis in order to better understand the prognosis and develop approaches for cancer prevention. The accumulated knowledge about the etiology, pathogenesis and morphology of gastritis has made it possible to coordinate the general ideas about gastritis in the classifications used by practicing physicians today, and the systems developed and implemented into practice for assessing atrophy/intestinal metaplasia (OLGA/OLGIM) undoubtedly can help the doctor in determining the tactics of curation of the patient.

Keywords: chronic gastritis, gastritis classification, OLGA system, OLGIM system, Kyoto Consensus, *Helicobacter pylori*

For citation: Livzan MA, Bordin DS, Gaus OV, Lisovskiy MA, Mozgovoi SI, Kononov AV. Classification of chronic gastritis: historical digression and current state of the issue. A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(2):153–158. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202578

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, 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 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

Лисовский Максим Андреевич – ординатор каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-9674-0545

Мозговой Сергей Игоревич – д-р мед. наук, доц., проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Кононов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-8607-7831

✉ Olga V. Gaus. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

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

Maksim A. Lisovskiy. ORCID: 0000-0001-9674-0545

Sergei I. Mozgovoi. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Alexei V. Kononov. ORCID: 0000-0001-8607-7831

Хронический гастрит (ХГ) – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием атрофии, кишечной метаплазии (КМ) и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1].

Как следует из дефиниции, при ХГ есть условия для прогрессирования изменений СОЖ от воспаления к эпителиальной дисплазии и раку. В настоящее время диагностическая стратегия нацелена не просто на фиксацию наличия воспаления СОЖ, но и на стратификацию риска развития рака желудка (РЖ) у конкретного пациента. Именно стадия гастрита определяет необходимость, объем и кратность динамического наблюдения больного. Вместе с тем такой подход к пациенту, страдающему ХГ, имел место далеко не всегда.

Первое упоминание о воспалении СОЖ встречается в трудах немецкого врача G. Stahl в «Collegium practicum» (1728 г.), который отметил, что некоторые лихорадочные заболевания связаны с поверхностным раздражением желудка и тенденцией к язвообразованию [2]. Позже G. Morgagni в «De sedibus et causis morborum» (1761 г.) писал, что наблюдаемые им покраснения, экхимозы, множественные эрозии и участки атрофии СОЖ есть признаки ее воспаления, а в 1771 г. выделил «эрозивный» и «язвенный» гастрит [3, 4].

Несмотря на то, что впервые о хроническом воспалении желудка упомянул G. Stahl, история термина ХГ берет свое начало с работы врача F. Broussais Французской республиканской армии. Вскрывая тела умерших солдат, F. Broussais описал распространенные фокусы воспаления в желудке, назвав их «гастритидами», которые, по его мнению, могли являться причиной брюшного тифа и менингита, и выделил гастрит (гастритид) в отдельную нозологическую форму в своей книге «История хронических флегмозий или воспалений» (1808 г.) [5]. Обнаруживаемые почти у каждого умершего солдата грубые анатомические изменения в желудке он рассматривал как прижизненное воспаление СОЖ (катар). Однако его предположения позже опроверг шотландский профессор патологии R. Carswell (1838 г.), указав на то, что изменения желудка, описанные F. Broussais, являются результатом посмертного самопереваривания желудочным соком и гниения [6].

Первое микроскопическое описание воспаления СОЖ принадлежит J. Handfield и W. Fox (1854 г.), которые выделили диффузную и сегментарную форму поражения. Позже британский врач W. Brinton (1859 г.) в своей книге «Diseases of Stomach» подразделил поражение СОЖ на острое, подострое и хроническое, представил их гистологические отличия и сопоставил с клиническими проявлениями [4].

В 1868 г. немецкий терапевт A. Kussmaul предложил использовать желудочный зонд, что дало начало периоду исследований функций желудка, включающих изучение его моторики и секреторной активности желез. Впервые появились высказывания в пользу функциональных расстройств, все чаще гастрит отождествляли с диспепсией [7]. Несмотря на это, английский врач-гастроэнтеролог S. Fenwick (1870 г.) высказал предположение, что ХГ может по праву считаться органической патологией, а наличие у пациентов этой группы пернициозной анемии, вероятно, объясняется атрофией желез желудка [8]. Однако учение W. Leube (1878 г.) о нервной диспепсии нашло широкую поддержку среди врачей, и гастрит стал рассматриваться как функциональный патологический процесс, не имеющий морфологического субстрата, в результате чего с 1879 г. диагноз ХГ на долгие десятилетия исчез из употребления, а вместо него стали использоваться «нервная диспепсия» или «невроз желудка» [7].

В 1900 г. морфологи K. Faber и K. Bloch, продолжив труды S. Fenwick, детально описали атрофические изменения в СОЖ у пациента с пернициозной анемией, указав на их возможную взаимосвязь [9]. Позднее G. Whipple, изучавший на тот момент роль печени в кроветворении, установил, что сырая печень приводит к повышению уровня эритроцитов в крови у собак с постгеморрагической анемией. В 1926 г. G. Minot и W. Murphy, узнав об открытии G. Whipple, применили сырую печень для лечения пернициозной анемии у людей. За свое открытие в 1934 г. G. Whipple, G. Minot и W. Murphy удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. В 1948 г. биохимиками E. Smith и E. Rickes из печени выделен активный компонент, им оказался витамин B₁₂, но оставалось непонятно, что приводит к дефициту этого витамина. Принимая во внимание, что пернициозная анемия может оказаться связана с атрофией СОЖ, медицинское сообщество вновь заинтересовалось диагнозом ХГ [10].

В начале XX в. независимо друг от друга два ученых K. Faber и G. Konjetzny предприняли серьезную попытку доказать наличие морфологического субстрата при ХГ. K. Faber путем введения в брюшную полость 10% раствора формалина предохранял СОЖ от посмертного аутолиза и гниения. G. Konjetzny изучал резецированные желудки у пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) и РЖ, разработав специальную методику, предотвращавшую возможность посмертного аутолиза тканей. В своих трудах G. Konjetzny писал: «...Язва и рак желудка могут развиваться на фоне немого воспаления СОЖ. Мы не можем различать гастрит, на фоне которого появляется рак желудка. Если мы сможем предупреждать развитие гастрита или лечить его, мы сможем предупреждать образование язв и развитие рака желудка. Профилактика гастрита – профилактика язв и рака желудка...». Тем не менее его труды критиковали, предполагая, что увиденные ими изменения могут являться следствием повреждения в процессе аутопсии [5, 11].

В 1944 г. американские врачи S. Warren и W. Meissner опубликовали данные о принципиально новом изменении, которое можно обнаружить у пациентов с гастритом, – КМ [11].

Диагностика гастрита *in vivo* стала возможной после изобретения в 1932 г. R. Schindler полужесткого гастроскопа. В своей монографии «Гастрит» он классифицировал гастрит на острый и хронический, подразделив последний на поверхностный, атрофический и гипертрофический (1947 г.) [12, 13]. Со времен R. Schindler термин «поверхностный гастрит» включен в медицинский словарь и используется до настоящего времени для обозначения неатрофического гастрита.

В 1948 г. ученик академика А.И. Абrikосова профессор Ю.М. Лазовский, изучив гистологическую картину СОЖ при ХГ, пришел к выводу, что при ХГ преобладает не воспаление, а структурная перестройка СОЖ. В связи с этим он счел термин ХГ неудачным и предложил заменить его на «гастроз» или «гастропатию», подчеркнув тем самым невоспалительный характер заболевания [11].

В 1949 г. I. Wood сообщил об изобретении простой биопсийной трубки [5, 13], а вскоре (1957 г.) В. Hirschowitz и соавторы – гибкого фиброгастроскопа на волоконной оптике, что позволило проводить прицельную щипцовую биопсию под визуальным контролем из любого отдела желудка [11]. Появление данного метода по праву можно считать революционным событием в гастроэнтерологии. В короткие сроки он получил всеобщее признание и распространение, расширив диапазон возможностей в диа-

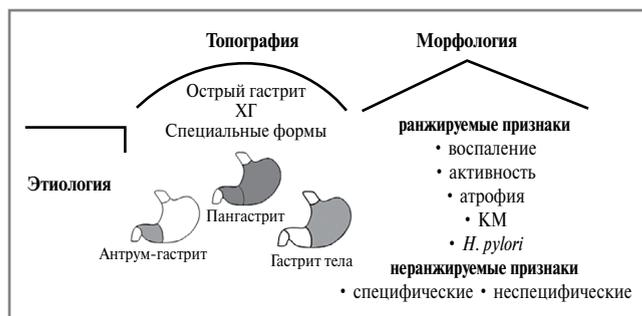


Рис. 1. Сиднейская система классификации гастритов (адаптировано по A. Price) [32].

Fig. 1. Sydney classification system for gastritis (adapted from A. Price) [32].

гностике различных заболеваний желудка. С этого времени начинается новая глава в истории изучения ХГ.

В 1956 г. R. Cheli и M. Dobero предложили классифицировать гастрит на «поверхностный», «интерстициальный» и «атрофический» [14]. В 1958 г. I. Wood и L. Taft обозначили возможные этиологические факторы ХГ: алкоголь, диета, стресс, радиационное излучение и др. Немного позже, в 1960-х годах, с помощью иммунологических исследований удалось обнаружить у некоторых больных ХГ наличие аутоантител к париетальным клеткам желудочных желез и к внутреннему фактору Касла, что позволило объяснить патогенез аутоиммунного ХГ и его связь с дефицитом витамина В₁₂ [15]. В 1963 г. английские физиологи R. Gregoгу и Н. Трасу выделили из антрального отдела желудка гормон гастрин, расшифровали его химическую структуру и биологическую функцию [16].

Первые современные описания связи ХГ с ЯБ появились в начале XX в. и основаны на данных морфологического исследования материала, полученного при хирургических вмешательствах по Бильрот I и II у пациентов с ЯБ [17]. Также в ходе этих исследований продемонстрирована связь между КМ и РЖ [18]. В 1965 г. P. Lauren сообщил об открытии двух основных подтипов РЖ: кишечного и диффузного типа [19].

В 1972 г. R. Whitehead разделил ХГ по топографическому признаку на антральный, фундальный, кардиальный и пилорический, а также предложил деление ХГ на «активный» и «неактивный» по наличию воспалительной инфильтрации СОЖ и ввел оценку кишечной и псевдопилорической метаплазии в рутинную практику [20]. Спустя год R. Strickland и I. Maccaу предложили дополнить классификацию ХГ этиологическими данными [21]. Они использовали термины «гастрит типа А» (аутоиммунный) для обозначения гастрита тела желудка, и «гастрит типа В» (неаутоиммунный) для обозначения антрального гастрита. В 1975 г. G. Glass и С. Pritchmonі добавили в классификацию «гастрит типа АВ» для обозначения ХГ, распространенного от тела желудка до препилорической области [22].

В 1975 г. в журнале «The Lancet» опубликована статья колумбийского профессора Pelayo Corgea, ведущего специалиста в области изучения РЖ, где он представил последовательность патологических изменений СОЖ при ХГ [23]. По мнению автора, изменения начинаются с формирования неатрофического ХГ, а затем в течение 20–25 лет происходит медленное развитие и прогрессирование атрофии (со скоростью 0,6–3,3% в год), которая ведет к появлению специализированного эпителия кишечного типа, а после к интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) и РЖ [24].

В 1982 г. после опубликованных австралийскими учеными R. Warren и B. Marshall результатов изучения бактерии *Helicobacter pylori* и ее роли в формировании измененной СОЖ к ХГ стали относиться как к инфекционному заболеванию [25]. С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 г. основана Европейская группа по изучению инфекции *HP*. С тех пор под ее патронажем организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины выработывались подходы к диагностике и лечению инфекции [26, 27].

В 1988 г. для обозначения гастрита вследствие дуоденогастрального рефлюкса J. Wyatt и M. Dixon предложили использовать термин «гастрит типа С», или «химический гастрит» [28]. Однако спустя несколько лет показано, что большая часть случаев химического гастрита в интактном (неперированном) желудке обусловлена не рефлюксом желчи, а приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, после чего «гастрит типа С», или «химический гастрит», длительное время использовался для описания воспалительных изменений СОЖ, вызванных обоими этиологическими факторами [29].

На Международном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Сиднее (1990 г.), принята Сиднейская система классификации гастритов [30], где предложено классифицировать гастрит по трем характеристикам, представленным по аналогии с морфемным разбором слова, где под «префиксом» понимается этиология гастрита, под «корнем» – топография (тело желудка, антральный отдел), под «суффиксом» – морфологическая характеристика (степень активности воспаления, выраженность воспаления, выраженность атрофии и метаплазии, наличие и степень колонизации *H. pylori*) [1, 31]. Данный принцип представлен на рис. 1. Система также установила четырехуровневую шкалу для определения тяжести патоморфологических изменений. По сути она являлась не классификацией, а хорошей практической инструкцией для врачей. Следует отметить, что новая классификация подверглась критике, так как некоторые из часто используемых описательных названий, такие как «мультифокальный атрофический гастрит» или «диффузный антральный гастрит», не включены в систему [33].

Позднее в Хьюстоне (1994 г.) произошла модификация Сиднейской классификации, в ней восстановлено разделение ХГ на типы А, В и С, а также в состав химического дополнительно включен лекарственный ХГ. Помимо всего прочего эта обновленная система ввела визуально-аналоговую шкалу для оценки тяжести гистопатологических элементов, предложила протокол взятия биопатов во время эндоскопического исследования. Однако по модифицированной в Хьюстоне Сиднейской классификации существовали и критические замечания. В частности, указывалось на отсутствие в ней клинических показателей стадии течения заболевания (обострение, ремиссия) и функциональной оценки секреторной функции желудка (нормальная, повышенная или пониженная) [34]. Вместе с тем, несмотря на то, что Сиднейская система и ее обновленная версия способствовали унификации патологоанатомического заключения по биопсийному материалу, они не позволяли прогнозировать риски развития РЖ.

В 2005 г. международные эксперты гастроэнтерологи и патологи разработали систему для определения стадии ХГ – OLGA-system (Operative Link for Gastritis Assessment) [35]. В ее основу взят протокол отбора проб биопсийного материала, определенный в Хьюстоне (1994 г.): забор двух биоп-

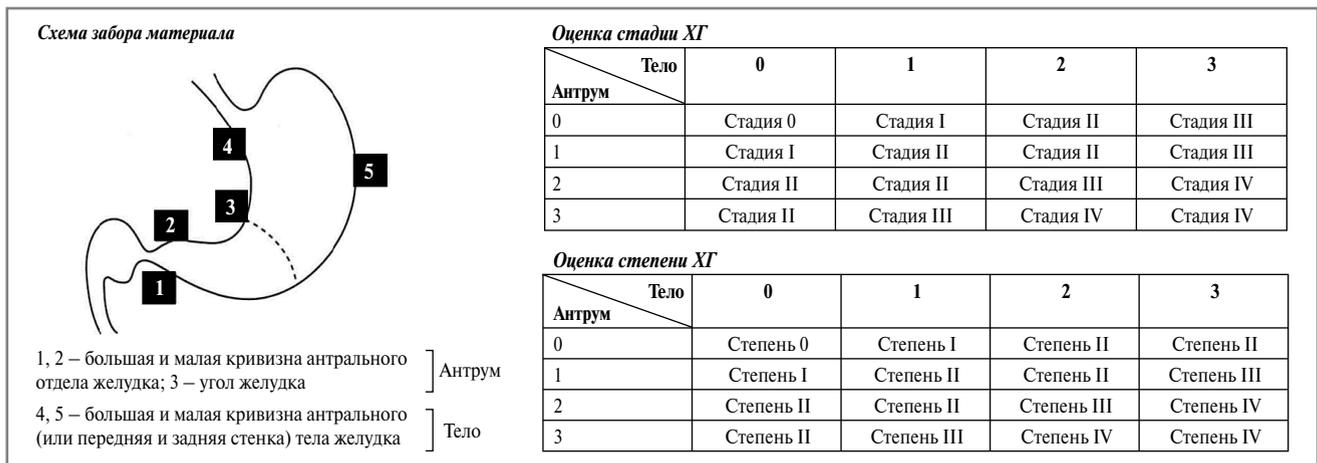


Рис. 2. Схема забора гастробиоптатов. Оценка стадии и степени ХГ [37].

Fig. 2. Diagram of gastrobiopsy sampling. Assessment of the stage and degree of chronic gastritis [37].

Таблица 1. Этиологическая классификация гастритов, представленная в Международной классификации болезней 11-го пересмотра [46]

Table 1. Etiological classification of gastritis presented in ICD XI [46]

Этиологическая группа гастрита	Подгруппа	Примечание
I. Аутоиммунный ХГ		Этиология неизвестна, аутоиммунный патогенез
		Индукцированный <i>H. pylori</i>
	Бактериальный нехеликобактерный	а) вызванный энтерококками б) вызванный микобактериями в) вызванный бледной трепонемой
	Вирусный	а) вызванный энтеровирусом б) вызванный цитомегаловирусом
II. Инфекционный ХГ	Грибковый	а) при желудочном мукормикозе б) при желудочном кандидозе в) при желудочном гистоплазмозе
	Паразитарный	а) вызванный криптоспоридиями б) вызванный стронгилоидозом в) вызванный анизакиозом
		Гастрит, вызванный лекарствами Алкогольный Радиационный Химический Вызванный билиарным рефлюксом Вызванный другими определенными внешними причинами
III. Вызванный внешними причинами		Лимфоцитарный
	IV. Вызванный специальными причинами	Болезнь Менетрие
		Аллергический Эозинофильный
V. Гастрит, обусловленный другими классифицированными заболеваниями		При саркоидозе При васкулите При болезни Крона

татов из антрального отдела желудка на расстоянии 2–3 см от привратника по малой и большой кривизне, одного биоптата из угла желудка и двух биоптатов из тела желудка на расстоянии 8 см от розетки кардии по малой и большой кривизне (рис. 2) [36].

В каждом из 5 биоптатов оценивают по 10 правильно ориентированных желез. Отмечают, сколько из них атрофировано, после умножения на 10 определяют процент

атрофии. Проценты, полученные для каждого биоптата, складывают, а потом делят на два – для тела и на три – для антрального отдела. Получается средний процент атрофии. Переводят проценты в баллы: нет атрофии – 0%, балл 0; слабая атрофия 1–30%, балл 1; умеренная атрофия – 31–60%, балл 2; тяжелая атрофия – больше 60%, балл 3 [37].

Целью созданной системы OLGA является перевод гистопатологических данных в стандартизированный отчет

с информацией о состоянии желудка (топография и степень атрофических изменений) и разделение пациентов по риску РЖ. В 2008 г. по результатам применения системы OLGA появился ряд работ, в которых убедительно продемонстрировано, что у пациентов с тяжелой атрофией (OLGA III и IV) более высокий риск развития РЖ [38, 39]. Это позволило сделать выводы, что пациенты со стадией атрофии III–IV относятся к группе высокого риска по развитию РЖ и нуждаются в иных подходах к курации, а также динамическом наблюдении.

Наряду с системой OLGA в клиническую практику вошла также система OLGIM (Operative Link on Gastritic Intestinal Metaplasia assessment) для оценки стадии КМ. В модифицированной системе OLGIM оценка атрофии строится на основании учета только КМ в качестве показателя стадии ХГ, поскольку именно КМ является наиболее воспроизводимым критерием атрофии [40, 41]. До сих пор дискуссионным остается вопрос о сопоставлении этих классификаций с точки зрения чувствительности, поскольку при использовании более воспроизводимой при практическом применении OLGIM может иметь место недооценка истинной выраженности абсолютной (неметастатической) атрофии [42]. На сходных принципах интегральной оценки строятся модификации данных классификаций [43].

Российский пересмотр системы OLGA значительно упрощает идентификацию атрофии в биоптатах. Он одобрен III съездом Российского общества патологоанатомов (2009 г.) и утвержден Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФС №2010/220 от 10.06.2010), рекомендован для применения в медицинских организациях Российской Федерации [44]. Таким образом, новые классификационные подходы стали частью системы поддержки принятия врачебных решений в клинической практике.

В 2015 г. в Киото (Япония) прошло международное совещание экспертов в области гастроэнтерологии. В ходе конференции систематизированы данные об этиологи-

ческих факторах ХГ, которые впоследствии полностью перенесены в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (табл. 1) [45].

Таким образом, проблема ХГ обсуждается медицинским сообществом около 300 лет. Исторически этот диагноз не сразу получил право на существование. Долгое время его приписывали к числу функциональных заболеваний, замедлив тем самым детальное изучение ХГ. Накопленные к настоящему моменту данные позволяют не только выявить изменения СОЖ, но и прогнозировать течение ХГ, а достигнутые успехи в области молекулярной биологии и геномной инженерии открывают возможности ранней диагностики предраковых изменений СОЖ и профилактики РЖ.

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

КМ – кишечная метаплазия
РЖ – рак желудка
СОЖ – слизистая оболочка желудка
ХГ – хронический гастрит

ЯБ – язвенная болезнь
OLGA-system – Operative Link for Gastritis Assessment
OLGIM – Operative Link on Gastritic Intestinal Metaplasia assessment

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian). DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Moutier F, Cornet A. *Les gastrites*. Masson. Paris. 1955.
- Morgagni GB. *Desidibusetcausismorborumperanatomem indagatilibriquinque*. Venetiis, 1765.
- Laszlo I, Cseko K, Czimmer J, Mozsik G. Diagnosis of Gastritis – Review from Early Pathological Evaluation to Present Day Management. *Current Topics in Gastritis – 2012* [Internet]. Accessed: 16.01.2023. DOI:10.5772/52884
- Bock OA. The relationship between chronic gastritis, gastric ulceration and carcinoma of the stomach. A historical review. *S Afr Med J*. 1974;48(49):2063-6.
- Carswell. Sir R. Quoted by Schindler. 1838.
- Laube WO. Nervose Dispepsie. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*. 1879;23:98-104.
- Fenwick S. On atrophy of the stomach. *Lancet*. 1870;ii:78-80.
- Faber K, Bloch CE. Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniciosier Anämie und über die sogenannte Darmatrophie. *Ztschr F Klin Med*. 1900;40:98.
- Chanarin I. Historical review: a history of pernicious anaemia. *Br J Haematol*. 2000;111(2):407-15. DOI:10.1046/j.1365-2141.2000.02238.x
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Руководство по гастроэнтерологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2010 [Komarov FI, Rapoport SI. *Rukovodstvo po gastroenterologii*. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 2010 (in Russian)].

12. Schäfer PK, Sauerbruch T, Rudolf Schindler (1888–1968) – "father" of gastroscopy. *Z Gastroenterol.* 2004;42(6):550–6. DOI:10.1055/s-2004-813178
13. Schindler R. Gastritis. L.: William Heinmann (Medical Books), 1947.
14. Cheli R, Dodero M. Sulle alterazioni ghiandolari fundiche nelle gastriti croniche. Ricerche bioetiche e correlazioni anatomo-secretorie. *Min Gastroenterol.* 1956;4:1–6.
15. Coghill NF, Doniach D, Roitt IM, et al. Autoantibodies in simple atrophic gastritis. *Gut.* 1965;6(1):48–56. DOI:10.1136/gut.6.1.48
16. Gregory RA, Tracy HJ, Grossman MI, et al. Isolation of canine gastrin. *Experientia.* 1969;25(4):345–6. DOI:10.1007/BF01899904
17. Cheli R, Perasso A, Giacosa A. Gastritis. A Critical Review. Foreword by BI Hirschowitz. B.H.: Springer-Verlag. 1987.
18. Jarvi O, Lauren P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1951;29(1):26–44.
19. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histological classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49. DOI:10.1111/apm.1965.64.1.31
20. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):1–11. DOI:10.1136/jcp.25.1.1
21. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis.* 1973;18(5):426–40. DOI:10.1007/BF01071995
22. Jerzy Glass GB, Pitchumoni CS. Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequallae. *Hum Pathol.* 1975;6(2):219–50.
23. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* 1975;2(7924):58–60. DOI:10.1016/s0140-6736(75)90498-5
24. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735–40.
25. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):283–8 [Bordin DS, Shengelia MI, Ivanova VA, Voinovan IN. The history of the discovery of the bacterium *Helicobacter pylori*. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(2):283–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201377
26. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
27. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;205(9):5–21 [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, et al. Key Points of the Consensus Maastricht VI. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;205(9):5–21 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
28. Wyatt JL, Dixon MF. Chronic gastritis – a pathogenetic approach. *J Pathol.* 1988;154(2):113–24. DOI:10.1002/path.1711540203
29. Sobala GM, King RF, Axon AT, Dixon MF. Reflux gastritis in the intact stomach. *J Clin Pathol.* 1990;43(4):303–6. DOI:10.1136/jcp.43.4.303
30. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161–81. DOI:10.1097/00000478-199610000-00001
31. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):207–8. DOI:10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x
32. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):209–22. DOI:10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
33. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology.* 1992;102(1):355–9. DOI:10.1016/0016-5085(92)91820-t
34. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГеотарМедиа, 2009 [Zimmerman Ia.S. Klinicheskaja gastroenterologija. Moscow: GeotarMedia, 2009 (in Russian)].
35. Rugge M, Genta RM; OLG A Group. Staging gastritis: an international proposal [published correction appears in *Gastroenterology*]. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1807–8. DOI:10.1053/j.gastro.2005.09.056
36. 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
37. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая Классификация хронического гастрита. Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. Общества патологоанатомов. Самара. 2009;1:5–8 [Aruin LI, Kononov AV, Mozgovo SI. Novaya Klassifikatsiia khronicheskogo gastrita. Aktual'nye voprosy patologicheskoi anatomii: Materialy III s'iezda Ros. Obshchestva patologoanatomov. Samara. 2009;1:5–8 (in Russian)].
38. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLG A system. *Helicobacter.* 2008;13(3):225–9. DOI:10.1111/j.1523-5378.2008.00599.x
39. Ramírez-Mendoza P, González-Angulo J, Ángeles-Garay U, et al. Evaluation of Gastric Atrophy. Comparison between Sidney and OLG A Systems. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(2):135–9.
40. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLG A system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7):1150–8. DOI:10.1016/j.gie.2009.12.029
41. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325–32.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2021.06.078
42. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol.* 2011;17(41):4596–601. DOI:10.3748/wjg.v17.i41.4596
43. Wei N, Zhong Z, Shi R. A novel method of grading gastric intestinal metaplasia based on the combination of subtype and distribution. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):61. DOI:10.1186/s12935-021-01758-6
44. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. *Архив патологии.* 2009;71(4):11–8 [Aruin LI, Kononov AV, Mozgovo SI. International classification of chronic gastritis: what to accept or revisit. *Pathology Archive.* 2009;71(4):11–8 (in Russian)].
45. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
46. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости (Версия: 01/2023). Режим доступа: <https://icd.who.int/browse11/l-m/ru>. Ссылка активна на 20.01.2023 [ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023). Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/ru> Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска развития СРК: что необходимо учитывать?

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан, Д.А. Гавриленко

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

Аннотация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к числу самых распространенных заболеваний пищеварительного тракта из группы расстройств взаимодействия по оси «кишечник–мозг». Общеизвестно негативное влияние СРК на качество жизни пациентов и значимое социально-экономическое бремя заболевания, обусловленное низкой эффективностью существующих лечебных стратегий, которые носят исключительно симптоматический характер без учета факторов и механизмов формирования нарушений функции кишечника. С этих позиций крайне актуальным представляется вопрос изучения факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, для улучшения ранней диагностики заболевания и реализации технологии таргетной профилактики в группах риска. Цель публикации – систематизация данных об основных факторах риска СРК, включая наследственную предрасположенность, стресс и психоэмоциональное состояние, диету и пищевые привычки, перенесенные острые кишечные инфекции.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, факторы риска, наследственная предрасположенность, пищевые привычки, психологические факторы, острые кишечные инфекции, постинфекционный синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А. Факторы риска развития СРК: что необходимо учитывать? Терапевтический архив. 2024;96(2):159–167. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202597

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Risk factors for irritable bowel syndrome: A review

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan, Darya A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common diseases of the digestive tract from the group of disorders of interaction in the gut-brain axis. IBS has a negative impact of on patients' quality of life and the significant social and economic burden of the disease due to the low effectiveness of available treatment strategies, which are only symptomatic, without impacting factors and mechanisms of intestinal dysfunction. From this perspective, it is critical to study the factors contributing to the onset and persistence of IBS symptoms to improve the early diagnosis of the disease and implement targeted prevention technology in at-risk groups. The objective of this paper is to systematize data on the main risk factors for IBS, including hereditary predisposition, stress and psycho-emotional state, diet and eating habits, and acute intestinal infections.

Keywords: irritable bowel syndrome, risk factors, hereditary predisposition, eating habits, psychological factors, acute intestinal infections, post-infection irritable bowel syndrome

For citation: Gaus OV, Livzan MA, Gavrilenko DA. Risk factors for irritable bowel syndrome: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):159–167. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202597

Синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как хроническое расстройство взаимодействия по оси «кишечник–мозг», для которого характерны наличие рецидивирующей абдоминальной боли и связанных с ней нарушений режима работы кишечника [1]. Распространенность СРК в популяции колеблется от 1,5 до 10,1% в зависимости от географического региона и используемых диагностических критериев [2]. Общеизвестно негативное влияние СРК на качество жизни пациентов, связанное с ограничениями в еде, повседневной и социальной активности, межличностных отношениях, а также значимое социально-экономическое бремя заболевания, что обусловлено, прежде всего, низкой эффективностью существующих лечебных стратегий [3, 4].

Поэтому с клинической точки зрения крайне актуальным представляется вопрос изучения факторов, способствующих развитию и персистенции симптомов СРК, для улучшения ранней диагностики заболевания и реализации технологии таргетной профилактики в группах риска. Кроме того, персонализированный подход, основанный на оценке и своевременной коррекции факторов риска, позволит существенно повысить эффективность схем медикаментозной терапии.

Цель исследования – систематизация данных об основных факторах риска СРК, включая наследственную предрасположенность, стресс и психоэмоциональное состояние, диету и пищевые привычки, перенесенные острые кишечные инфекции (ОКИ).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии.
E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии.
ORCID: 0000-0002-6581-7017

Гавриленко Дарья Александровна – клин. ординатор каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии.
ORCID: 0000-0001-5245-7190

[✉]Olga V. Gaus. E-mail: gaus_olga@bk.ru;
ORCID: 0000-0001-9370-4768

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Darya A. Gavrilenko. ORCID: 0000-0001-5245-7190

С современных позиций СРК относится к многофакторным заболеваниям с отсутствием единого патогенетического механизма [1]. Предполагается, что в основе формирования заболевания лежит взаимодействие генетических и эпигенетических факторов посредством вовлечения различных звеньев патогенеза, включая висцеральную гиперчувствительность, изменение моторики толстой кишки, воспаление низкой степени активности, нарушение нейрогуморальной регуляции и функционирования оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» (ГГН), повышение эпителиальной кишечной проницаемости, модуляцию кишечной микробиоты [5].

Наследственная предрасположенность

С одной стороны, многие пациенты с СРК сообщают о наличии родственников, имеющих схожие гастроинтестинальные симптомы, и целый ряд работ подтверждает семейную агрегацию СРК, что указывает на лежащий в основе заболевания генетический компонент [5–7]. С другой стороны, очевидно, что в семьях люди часто имеют схожий жизненный опыт и подвергаются воздействию одинаковых факторов окружающей среды, которые в равной степени с генетикой могут объяснить семейную кластеризацию СРК. Более того, результаты исследований, проведенных с участием близнецов, противоречивы. В одних установлена повышенная конкордантность диагноза СРК у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [8], в других подобной закономерности не выявлено [9]. Скорее всего, это связано с тем, что вклад генетической предрасположенности в развитие СРК является полигенным, при этом решающую роль в определении вероятности наличия заболевания и особенностей его клинических проявлений играет взаимодействие большого числа генов с факторами окружающей среды.

В настоящее время описано множество генов-кандидатов, предположительно ассоциированных с СРК (табл. 1), среди них гены, участвующие в регуляции моторной, секреторной, иммунной и барьерной функций кишечника, процессов центральной и периферической нейротрансмиссии.

В ряде работ выявлена связь между симптомами СРК и вариантами нуклеотидных последовательностей в генах, кодирующих экспрессию рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона, который опосредует реакцию организма на стресс и участвует в регуляции моторики кишечника [24]. Другие исследования обнаружили ассоциацию СРК с редкими патогенными вариантами в генах, кодирующих экспрессию фермента сукразы-изомальтазы [25] или потенциалзависимого натриевого канала *SCN5A* [26], на основании этого сделан вывод, что симптомы заболевания могут быть объяснены непереносимостью дисахаридов или нарушением функции ионных каналов, по крайней мере у части пациентов. Подтверждением гипотезы об участии ионных каналов в патофизиологии СРК являются результаты метаанализа полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) пяти европейских когорт [23].

Еще одно ассоциативное исследование (GWAS) большой популяционной когорты Британского биобанка, которое включало данные о генотипе и состоянии здоровья 9576 пациентов с СРК и 336 449 здоровых лиц, а также дополнительно 2045 пациентов с СРК и 7955 лиц контрольной группы из третичных центров Европы и США и небольшой выборки населения из Швеции ($n=249$), выявило значимую связь варианта нуклеотидной последовательности rs10512344 в локусе хромосомы 9 (9q31.2) с развитием СРК с преобладанием запоров (СРК-3) у женщин [27].

Интересно, что для данного варианта нуклеотидной последовательности также описана ассоциация с таким редким наследственным заболеванием, как семейная дизавтономия (синдром Райли–Дея), которое поражает вегетативную нервную систему и характеризуется схожими с СРК симптомами, включая изменение восприятия боли и нарушение моторики пищеварительного тракта [28]. Данный факт может служить подтверждением роли вегетативной дисфункции в патогенезе СРК.

Таким образом, несмотря на то что в настоящее время понимание роли генетики в патогенезе СРК значительно расширилось, по-прежнему остается много нерешенных вопросов, в частности, совокупность каких генов и воздействие каких факторов окружающей среды обеспечивают реализацию наследственной предрасположенности. Поэтому современные подходы к диагностике заболевания не предусматривают проведение рутинного генетического тестирования пациентов с подозрением на СРК. В этой связи особое внимание уделяется выявлению и при возможности коррекции эпигенетических факторов риска.

Психологические факторы

Хорошо известно, что такие психологические факторы, как стресс, неблагоприятные события в раннем возрасте, сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства, часто ассоциируются с СРК.

В частности, о связи появления или усугубления симптомов СРК с перенесенным психоэмоциональным стрессом сообщают более 69% пациентов [29]. При этом показано, что стресс тесно связан с тяжестью гастроинтестинальных и внекишечных симптомов СРК, отрицательно влияет на поведение пациента при обращении за медицинской помощью и результаты лечения [30]. Сообщается также, что пациенты с СРК отличаются от здоровых лиц повышенной реакцией на психологический стресс, и это объясняется особенностями секреции физиологических коррелятов воспринимаемого стресса – адренкортикотропного гормона и кортизола [31, 32]. Так, в работе К. Weaver и соавт. более высокие уровни воспринимаемого стресса связаны с СРК с отношением шансов (ОШ) 1,103 (95% доверительный интервал – ДИ 1,028–1,184); $p=0,007$ [31]. Установлено, что пациенты с СРК отличаются от здоровых лиц и с точки зрения применяемых стратегий преодоления стресса. Здоровые люди чаще рассматривают стрессовую ситуацию как вызов или задачу и демонстрируют целенаправленное преодоление трудностей, тогда как для пациентов с СРК характерен эмоционально-ориентированный копинг, связанный с нерешительностью, отсутствием желания менять ситуацию, избеганием взаимодействия с окружающими и плохими навыками решения проблем [33].

Важную роль в развитии СРК играют различного рода психотравмирующие события в раннем возрасте. В частности, в исследовании Т. Ju и соавт. с участием 197 пациентов с СРК и 165 здоровых лиц показано, что наличие неблагоприятных жизненных событий в раннем возрасте и их тяжесть определяют риск развития СРК в последующем – ОШ 1,36, 95% ДИ 1,14–1,62 и ОШ 1,13, 95% ДИ 1,08–1,19 соответственно [34]. Возраст, в котором ребенок перенес травматическое событие, и пол не влияли на вероятность развития заболевания. В другом исследовании S. Park и соавт., проведенном с июня 2010 по апрель 2015 г. и объединившем в общей сложности данные 148 пациентов с СРК и 154 лиц контрольной группы, неблагоприятный жизненный опыт в детстве увеличивал вероятность СРК с ОШ 2,05 (95% ДИ 1,21–3,48; $p=0,008$).

Таблица 1. Гены-кандидаты, предположительно ассоциированные с СРК
Table 1. Candidate genes suspected of being associated with irritable bowel syndrome

Ген	ВНП	Функция гена	Ассоциация	Ссылка на источник
<i>Гены, участвующие в метаболизме серотонина</i>				
SLC6A4	rs4795541	кодирует синтез транспортера обратного захвата серотонина (SERT)	генотип SS – СРК-3	[10]
			генотип LS – СРК-Д	[11]
			генотип S/S – СРК-Д генотип L/L – СРК-3	[12]
HTR2A	1438 G/A 102 T/C	кодирует экспрессию серотониновых рецепторов подтипа 2A	генотип G/A – СРК генотип C/T – СРК	[13]
<i>Гены, регулирующие процессы центральной и периферической нейротрансмиссии</i>				
COMT	rs4680	кодирует экспрессию фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), участвующего в деградации катехоламинов	генотип Val/Met – СРК	[14]
			генотип Val/Val – СРК-Д генотип met/met – СРК-3	[12]
			генотип Val/Val – СРК	[15]
FAAH	+385C/A	кодирует экспрессию гидролазы амидов жирных кислот	генотипы C/A и A/A – СРК-Д, СРК-См	[16]
ADRA2A	1291C>G	кодирует экспрессию адренорецепторов подтипов $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ соответственно, которые регулируют высвобождение норадреналина из симпатических нервов	генотип C/G – СРК-Д	[17]
ADRA2C	del322-325		СРК-3	[18]
DRD2	rs6277	кодирует экспрессию дофаминовых рецепторов 2-го типа на нейронах	аллель T – СРК генотип T/T – СРК-3	[12]
<i>Гены, связанные с иммунным ответом</i>				
IL10	rs1800896	кодирует экспрессию провоспалительного цитокина интерлейкина-10	генотип T/C – СРК	[19]
TNF α	rs1800629	кодирует экспрессию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α	генотип G/A – СРК	[20]
	rs361525		аллель G и генотип GG – СРК	[21]
TLR9	rs5743836	кодирует экспрессию toll-подобных рецепторов распознавания компонентов бактерий 9-го типа (TLR9)	генотип C/C – ПИ-СРК	[12]
	rs352139		аллель A – ПИ-СРК	[22]
<i>Гены, регулирующие функцию эпителиального кишечного барьера</i>				
CDH1	rs16260	кодирует экспрессию белка плотного соединения E-кадгерина	аллель A – ПИ-СРК	[22]
CDC42	rs2473322	кодирует экспрессию Rho гуанозинтрифосфатазы, участвующей в регуляции барьерной функции кишечника посредством дифференцировки и пролиферации стволовых клеток эпителия	генотип T/G – СРК	[23]

Примечание. ВНП – вариант нуклеотидной последовательности, СРК-См – смешанный вариант СРК.

При этом психические заболевания члена семьи ($p < 0,001$), эмоциональное насилие со стороны взрослых ($p = 0,004$) и нахождение родственника в заключении ($p = 0,019$) оказались наиболее значимыми предикторами СРК [35]. Кроме того, с повышенным риском развития СРК связаны количество неблагоприятных событий в раннем возрасте и психоэмоциональное состояние, характеризующееся повышенным чувством страха [36].

Согласно результатам собственного исследования среди пациентов с СРК отмечается более высокая встречаемость клинически выраженных признаков тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми лицами ($\chi^2 = 14,82$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 8,15$; $p = 0,017$ соответственно). Вместе с тем частота данных расстройств нарастает по мере увеличения

степени тяжести СРК – $\chi^2 = 43,24$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 40,63$; $p < 0,001$ для тревоги и депрессии соответственно [29]. Интересно, что самый высокий уровень тревоги выявлен в группе пациентов с СРК с преобладанием диареи – СРК-Д ($U = 291,5$; $p = 0,001$), депрессии – в группе пациентов с СРК-3 ($U = 342,5$; $p = 0,004$) (U -критерий Манна-Уитни).

В метаанализе M. Zamani и соавт., объединившем данные 73 исследований, распространенность тревожных симптомов и расстройств у пациентов с СРК достигает 39,1% (95% ДИ 32,4–45,8) и 23% (95% ДИ 17,2–28,8) соответственно, депрессивных симптомов и расстройств – 28,8% (95% ДИ 23,6–34) и 23,3% (95% ДИ 17,2–29,4) соответственно [37]. По их же данным, риск развития депрессивных симптомов и расстройств у пациентов с СРК по сравнению со

здоровыми лицами составляет 3,04 (95% ДИ 2,37–3,91) и 2,72 (95% ДИ 2,45–3,02) соответственно, тревожных симптомов и расстройств – 3,11 (95% ДИ 2,43–3,98) и 2,52 (95% ДИ 1,99–3,20) соответственно. Указанные результаты подтверждают двунаправленность связи между гастроинтестинальными симптомами и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Проведенные ранее исследования также показали, что у людей, которые сообщают о симптомах тревоги и/или депрессии и не имеют СРК в анамнезе, со временем развиваются гастроинтестинальные симптомы, и наоборот, у людей с СРК, но без признаков тревоги или депрессии на момент постановки диагноза в последующем присоединяются симптомы психологических расстройств [38].

Основным механизмом, способствующим развитию СРК при воздействии психологических факторов, является нарушение системы связи, которая соединяет кишечник и мозг посредством взаимодействия между вегетативной нервной системой, осью ГГН и кишечным микробиомом [39]. Даже у здоровых лиц стрессовое событие или изменение психоэмоционального состояния приводит к возбуждению вегетативной нервной системы, стимуляции оси ГГН с высвобождением адренокортикотропного гормона и кортизола, которые, как известно, изменяют моторику пищеварительного тракта, эпителиальную кишечную проницаемость и могут вызывать появление гастроинтестинальных симптомов [40]. Однако в физиологических условиях при устранении психологического фактора организм быстро возвращается к состоянию гомеостаза, тогда как у пациентов с СРК дисрегуляция адаптивных систем, наряду с высокой активностью миндалевидного тела и областей головного мозга, отвечающих за обработку эмоций и периферических ноцицептивных стимулов, обуславливает стойкую дисфункцию оси «кишечник–мозг» и персистенцию симптомов заболевания [41]. Кроме того, кишечная микробиота является неотъемлемым компонентом коммуникации между кишечником и мозгом посредством своего влияния на нейроэндокринные и иммунные пути [39]. В литературе даже описан профиль кишечной микробиоты, позволяющий отличить пациентов с СРК, имеющих сопутствующие тревогу и/или депрессию, от пациентов с СРК без психологических расстройств в анамнезе. Так, пациенты с СРК и выраженными симптомами тревоги и/или депрессии имеют более низкое α -разнообразие кишечной микробиоты, а также высокое содержание бактерий *Proteobacteria*, *Prevotella*, *Bacteroides* и низкое *Lachnospiraceae* [42]. Есть работы, свидетельствующие о том, что назначение отдельных пробиотических штаммов может как улучшить психоэмоциональное состояние, так и уменьшить тяжесть гастроинтестинальных симптомов у пациентов с СРК [43].

Интересными представляются данные о том, что на риск возникновения СРК может влиять и психоэмоциональное состояние матери в период беременности [44]. В эксперименте пренатальный материнский стресс привел к висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли у потомства опосредованно путем повышения экспрессии цистатионин- β -синтазы и нейротрофического фактора в спинном мозге [45], а также за счет усиления передачи болевых сигналов в дорсальном роге спинного мозга в результате снижения экспрессии miR-485 и увеличения количества кислоточувствительных ионных каналов ASIC1 [46]. В клиническом исследовании J. Galley и соавт. установлено, что у младенцев, чьи матери сообщали о перенесенном психологическом стрессе или более высоком

уровне тревоги и/или депрессии во время беременности, отмечается снижение α -разнообразия кишечной микробиоты и относительной представленности некоторых видов *Bifidobacterium*, которые связаны с модуляцией взаимодействия по оси «кишечник–мозг» [47].

Диета и пищевые привычки

Среди модифицируемых факторов риска СРК диете отводится особая роль, учитывая тот факт, что примерно 2/3 (70%) пациентов сообщают о наличии пищевых триггеров, способствующих появлению или усилению симптомов заболевания [48]. Наиболее часто на связь гастроинтестинальных симптомов с приемом пищи указывают пациенты с СРК-Д и тяжелым течением заболевания [29], а перечень основных продуктов-провокаторов включает молоко, изделия из пшеничной муки, жирную и жареную пищу, кофеин, некоторые овощи (капусту, лук), бобовые (горох, фасоль), острые специи и алкоголь [49].

В крупном когортном исследовании во Франции с участием 44 350 человек, из которых 2423 (5,5%) имели СРК, западный стиль питания с избыточным потреблением жиров и сладких продуктов был связан с умеренно повышенным риском развития СРК – ОШ 1,38, 95% ДИ 1,19–1,61 [50]. Установлено также, что с формированием и персистенцией симптомов заболевания ассоциирован ряд таких диетических факторов, как нерегулярный режим питания, частые эпизоды переедания, вкусовые пристрастия к сладкой, мучной, соленой, острой пище, дефицит овощей и фруктов в рационе, низкая информированность по вопросам здорового питания [29]. Примечательно, что наличие одного только нерегулярного режима питания увеличивает риск развития СРК почти в 4 раза – ОШ 3,963, 95% ДИ 1,666–9,427 [51].

Роль фактора питания в патофизиологии СРК подтверждает и тот факт, что рекомендации по питанию являются важной частью стратегии ведения больных, и многие из них отмечают улучшение своего самочувствия при применении различных диет. Так, некоторые пациенты с СРК сообщают о положительном эффекте диеты с ограничением количества продуктов с высоким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в своем рационе [52], хотя частота ответа, по данным различных исследований, весьма вариабельна и колеблется от 50 до 86% [53]. Нецелиакичная чувствительность к глютену (НЦЧГ) может встречаться у 0,6–10,6% населения и способствовать появлению гастроинтестинальных симптомов, в том числе соответствующих критериям СРК [54]. Опрос населения Великобритании, проведенный среди 1002 взрослых, показал, что у людей с НЦЧГ наблюдалась более высокая распространенность СРК по сравнению с лицами без НЦЧГ – 20% против 3,89% – ОШ 6,23; $p < 0,0001$ [55]. Однако систематический обзор и метаанализ J. Dionne и соавт. продемонстрировал, что в настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать безглютеновую диету пациентам с СРК, и обнаружил только доказательства низкого качества в отношении эффективности диеты с низким содержанием FODMAP [56]. Поэтому большинство современных рекомендаций базируются на индивидуализированном подходе к коррекции рациона питания на основе выявления пищевых триггеров в каждом конкретном случае [1, 57].

Предполагается, что помимо механического и химического раздражения слизистой оболочки кишечника продукты питания могут приводить к появлению гастроинтестинальных симптомов путем модуляции микробиоты. В 2021 г. L. Volte и соавт., исследовав связь между 173 диетическими

ческими факторами и микробиомом 1425 человек, в том числе 223 пациентов с СРК, опубликовали высококачественные доказательства, указывающие на то, что характер питания тесно связан с составом кишечной микробиоты у человека [58]. Показано, что избыточное потребление углеводов, обработанных пищевых продуктов и продуктов животного происхождения ассоциируется с более высоким содержанием разрушающих муцин бактерий типа *Firmicutes*, рода *Ruminococcus*, некоторых видов *Blautia*, а также увеличением продукции бактериальных эндотоксинов, что способствует формированию воспаления слизистой оболочки и повышению эпителиальной проницаемости кишечника. Кроме того, чрезмерное потребление углеводов связано с более высоким синтезом хинонов, также поддерживающих воспаление в кишечнике. Напротив, потребление растительной пищи, рыбы и морепродуктов коррелировало с количеством комменсалов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Согласно собственным данным среди пациентов с СРК с избыточным потреблением добавленного сахара, наличием вкусовых предпочтений сладкой и мучной пищи, кондитерских изделий образцы кишечной микробиоты характеризовались повышением соотношения *Firmicutes/Bacteroidota* [59], что связывают с повышенным усвоением вырабатываемой в результате ферментации углеводов энергии и, как следствие, развитием избыточной массы тела и ожирения [60]. У пациентов с СРК, отличающихся низким потреблением свежих овощей и фруктов, в составе кишечной микробиоты выявляли снижение представительства бутират-продуцирующих бактерий семейств *Ruminococcaceae* и *Erysipelatoclostridiaceae*, рода *Bifidobacterium*, а также отмечали низкую метаболическую активность кишечной микробиоты по пути синтеза бутирата. Хорошо известно, что снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот способствует нарушению целостности эпителиального барьера кишечника и повышению кишечной проницаемости, которая является одним из механизмов развития СРК [59].

В ряде работ обнаружено увеличение численности толерантных к желчи бактерий *Alistipes*, *Bilophila*, *Ruminococcus gnavus* с провоспалительным потенциалом у лиц с чрезмерным потреблением насыщенных жиров [61, 62], в том числе при СРК [59].

Интересными представляются данные о том, что углеводы пищи стимулируют секрецию энтероэндокринными L-клетками кишечника глюкагоноподобного пептида-1, подавляя моторику пищеварительного тракта [63]. Описано, что данный механизм может лежать в основе развития СРК-3 [64]. Более того, опубликованное в 2015 г. исследование L. Kelstrup и соавт. продемонстрировало связь между гипергликемией у матери во время беременности и изменением уровня глюкагоноподобного пептида-1 у потомства [65]. Исходя из этого высказано предположение, что особенности питания матери могут представлять собой новый фактор риска развития СРК у ребенка в последующем [44].

Перенесенные ОКИ

Инфекционный гастроэнтерит часто идентифицируется как фактор риска развития СРК, называемого постинфекционным фенотипом заболевания (ПИ-СРК) [66]. Ранние исследования показали, что 1/4 пациентов сообщают о сохранении гастроинтестинальных симптомов через 6 мес после эпизода ОКИ, при этом у одного из 14 эти симптомы соответствуют диагностическим критериям СРК [67]. Систематический обзор и метаанализ 45 когортных исследо-

ваний с участием 21 421 человека, перенесших ОКИ, сообщил о совокупной распространенности ПИ-СРК в 10–15% в течение последующего периода наблюдения от 3 мес до 10 лет [68]. Необходимо подчеркнуть, что большинство исследований, вошедших в данный метаанализ, проводили среди населения Европы и Северной Америки, тогда как риск развития ПИ-СРК может различаться в зависимости от географического региона. В частности, проспективное когортное исследование, проведенное после вспышки шигеллеза в корейской больнице, выявило повышенный почти в 4 раза риск развития ПИ-СРК в течение 3 лет после заражения – ОШ 3,93, 95% ДИ 1,20–12,86 [69].

Наиболее часто с риском развития ПИ-СРК ассоциированы ОКИ, вызванные бактериальными патогенами, включая *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, серовар *Salmonella enterica* *Typhimurium* [70], *Clostridioides difficile* [71] и *Vibrio cholerae* [72]. Продемонстрирована также связь ПИ-СРК с перенесенной вирусной инфекцией, в частности норовирусом [73], и протозойными инфекциями, такими как лямблиоз [74].

Риск развития ПИ-СРК достоверно связан с женским полом (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,6–3,1), наличием сопутствующих тревоги (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,3–2,9) и соматизации (ОШ 4,1, 95% ДИ 2,7–6,0), а также применением антибиотиков во время лечения инфекции – ОШ 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4 [68].

Предполагается, что в основе развития ПИ-СРК лежат вызванные ОКИ изменения кишечной микробиоты, которые создают условия для формирования хронического воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки и связанными с ним повышением эпителиальной проницаемости и нарушениями серотонинергической нейротрансмиссии [5, 66, 75]. Описано, что характерными особенностями кишечной микробиоты пациентов с ПИ-СРК является увеличение относительной представленности *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, *Methanobacteriales*, *Veillonella* на фоне снижения численности и видового разнообразия бутират-продуцирующих *Bifidobacterium*, *Erysipelotrichaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* [5, 75].

В целом прогноз для ПИ-СРК и не-ПИ-СРК, по-видимому, одинаков. Сообщается, что, несмотря на проводимое лечение, симптомы сохраняются более 12 мес в ~75% случаев [76]. Однако, учитывая, что распространенность ОКИ во всем мире высока, в частности, по оценкам экспертов, распространенность острой диареи составляет примерно 2,4 млрд случаев в год и вряд ли будет уменьшаться [77], сохраняется интерес к дальнейшему изучению факторов риска и патофизиологии ПИ-СРК.

В настоящее время особую актуальность приобретает ПИ-СРК после инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Многоцентровое исследование G. Magasco и соавт. с участием 883 госпитализированных пациентов (614 – с COVID-19 и 269 – контрольной группы) среди пациентов с COVID-19 отмечалась более высокая частота СРК – 0,5% против 3,2%; $p=0,045$ [78]. Факторы, значимо связанные с диагнозом СРК, включали аллергию в анамнезе (ОШ 10,024, 95% ДИ 1,766–56,891), хронический прием ингибиторов протонной помпы (ОШ 4,816, 95% ДИ 1,447–16,025) и наличие одышки (ОШ 4,157, 95% ДИ 1,336–12,934). Проведенный позже метаанализ, объединивший данные 10 исследований и 2763 пациентов с COVID-19, показал, что распространенность ПИ-СРК у лиц, перенесших инфекцию, составляет 12% (95% ДИ 8–16), а объединенное ОШ развития СРК, учитывая только исследования с проспективной когортой (три исследования) – 12,92, 95% ДИ 3,58–46,60 [79].

Представляем собственное клиническое наблюдение ПИ-СРК у пациента, перенесшего COVID-19.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 35 лет обратилась за консультацией на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» с жалобами на боль в нижней части живота спастического характера, которая усиливается перед дефекацией, урчание по ходу кишечника, стул до 5 раз в сутки в утренние часы, кал – тип 7 по Бристольской шкале, без видимых патологических примесей, снижение массы тела на 8 кг в течение года.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение года, когда после выписки из стационара по поводу лечения двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии на фоне COVID-19 (40% по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения) впервые появились боли в животе перед дефекацией и учащение стула до 2–3 раз в сутки. Первоначально жалобы связала с предшествующим лечением антибактериальными и противовирусными препаратами, глюкокортикоидными, принимала пробиотики, сорбенты курсами с периодическим положительным эффектом. В последующем отметила увеличение интенсивности абдоминальной боли и частоты стула до 5 раз в сутки, появление слизи в кале на фоне стресса, а также после употребления молочных продуктов, овощей и фруктов. На фоне ограничения питания из-за страха усиления симптомов масса тела снизилась на 8 кг в течение года.

Жалобы со стороны других органов и систем. Нервная система – общая слабость, сниженная работоспособность, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность. Сердечно-сосудистая система – ощущение сердцебиения, тахикардия.

Анамнез жизни. Вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез отрицает. Операций, гемотрансфузий не было. Наследственный анамнез: рак толстой кишки у дедушки. Аллергологический анамнез без особенностей. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Тип конституции астенический. Рост 178 см, вес 53 кг, индекс массы тела 19,4 кг/м². Кожный покров обычного цвета, умеренной влажности, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0 степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 14 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. Отеков нет. Артериальное давление 100/65 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 92 уд/мин. Живот не увеличен, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки, преимущественно слева. Кишечник слегка вздут, громко урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность в области сигмовидной кишки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера отрицательные. Поджелудочная железа, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Пациентке даны рекомендации по питанию (частый, дробный прием пищи, малыми порциями, с исключением

длительных перерывов между приемами пищи, жирной, острой, соленой и жареной пищи, кофеина, алкоголя, молока и молочных продуктов, свежих овощей и фруктов) и дообследованию. Учитывая наличие выраженного болевого синдрома (выраженность абдоминальной боли по VAS-IBS 60 баллов) в качестве спазмолитика пациентке назначен оригинальный препарат мебеверина гидрохлорид в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в день за 20 мин до приема пищи и диоктаэдрический Смектит по 1 пакетик (3 г) по требованию, после каждого эпизода жидкого стула (не более 5 раз в день). Мебеверина гидрохлорид относится к группе миотропных спазмолитиков, он устраняет спазм, не вызывая чрезмерного расслабления гладкомышечной клетки, что обеспечивается двойным механизмом действия препарата – блокадой Na⁺-каналов и Ca⁺⁺-депо соответственно. Выбор оригинального препарата мебеверина гидрохлорида обусловлен данными клинических исследований о его высокой эффективности и отсутствии системных побочных эффектов, в том числе антихолинергических [80–83].

На 2-м визите с результатами назначенных лабораторно-инструментальных методов обследования через 2 нед от назначенной терапии отмечено уменьшение интенсивности абдоминальной боли (VAS-IBS 32 балла) и урежение частоты стула до 2–3 раз в сутки.

При обследовании. Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы в пределах референсных значений. Серологический скрининг на целиакию – без особенностей. Копрограмма: слизь в небольшом количестве; кал на паразитов и яйца гельминтов методом PARASEP – не обнаружено; кал на скрытую кровь – не обнаружено; кал на цисты *Giardia lamblia* – не обнаружено; кал на бактерии кишечной группы А и В – не обнаружено; кальпротектин в кале – 20,3 мкг/г. Ультразвуковое исследование абдоминальное – без структурных изменений. В связи с наличием у пациентки симптомов тревоги (снижение массы тела, отягощенный наследственный анамнез по колоректальному раку) провели эзофагогастродуоденоскопию (эритематозная гастропатия, *Helicobacter pylori* не выявлен) и колоноскопию (без органической патологии).

Выставлен диагноз. ПИ-СРК-Д, среднетяжелое течение.

Рекомендовано. Продолжить соблюдение диеты и прием мебеверина гидрохлорида в прежней дозе до 8 нед. Дополнительно назначен невсасывающийся антибиотик рифаксимин-а в дозе 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день независимо от приема пищи в течение 2 нед с последующим приемом пробиотического штамма *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572* по 1 капсуле в день в течение 4 нед.

По завершении 8-недельного курса терапии пациентка отметила исчезновение абдоминальной боли и нормализацию стула (частота – 1 раз в сутки, кал – тип 4 по Бристольской шкале).

Необходимо добавить, что согласно инструкции оригинального мебеверина гидрохлорида 200 мг, продолжительность применения препарата не ограничена, и при необходимости в случае сохранения симптомов у пациентов с СРК лечение может быть пролонгировано под наблюдением врача до 12 мес при непрерывной схеме терапии или в течение 6 мес при терапии «по требованию»*.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюспалалин®. Капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг. П N011303/01.

Заключение

Таким образом, учитывая сохраняющуюся тенденцию к росту распространенности СРК в популяции, а также его значимое негативное влияние на пациентов, систему здравоохранения и экономику, очевидно необходимость оптимизации существующих подходов к лечению заболевания. Низкая эффективность лечебных стратегий может быть связана с ориентацией схем фармакотерапии исключительно на восстановление нарушенной функции кишечника и купирование доминирующего в клинической картине симптома без учета факторов риска, способствующих развитию заболевания. Индивидуализированная оценка факторов риска, выделение ведущего звена патогенеза с их последующей коррекцией могут повысить эффективность лечения СРК и качество оказания медицинской помощи больным.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ГН – [ось] «гипоталамус–гипофиз–надпочечники»
 ДИ – доверительный интервал
 НЦЧГ – нецелиакийная чувствительность к глютену
 ОКИ – острые кишечные инфекции
 ОШ – отношение шансов
 ПИ-СРК – постинфекционный синдром раздраженного кишечника

СРК – синдром раздраженного кишечника
 СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
 СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров
 FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols) – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., et al. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
- Goodyou VC, Ng CE, Black CJ, Ford AC. Direct healthcare costs of Rome IV or Rome III-defined irritable bowel syndrome in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):110-20. DOI:10.1111/apt.16939
- Maev I.V., Okhlobystina O.Z., Khalif I.L., Andreev D.N. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):38-51 [Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):38-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202043
- Gaus O.V., Livzan M.A. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):36-44 [Gaus OV, Livzan MA. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. *Lechaschi Vrach*. 2023;7-8(26):36-44 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.8.006
- Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):833-41. DOI:10.1038/ajg.2010.116
- Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, et al. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215-21. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305705
- Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut*. 2006;55(12):1754-9. DOI:10.1136/gut.2006.097287
- Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1340-4. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41700.x
- Park JM, Choi MG, Park JA, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):995-1000. DOI:10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x
- Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(1):31-8.
- Gaus O.V., Livzan M.A. Генетические факторы и течение синдрома раздраженного кишечника: ассоциации и взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):237-48 [Gaus OV, Livzan MA. Genetic factors and the course of irritable bowel syndrome: associations and interactions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(5):237-48 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-5-1
- Pata C, Erdal E, Yazc K, et al. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-Ht2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-Ht2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(7):561-6. DOI:10.1097/00004836-200408000-00005

14. Wang Y, Wu Z, Qiao H, Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GN β 3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:1246-54. DOI:10.12659/MSM.890315
15. Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2011;6(3):e18035. DOI:10.1371/journal.pone.0018035
16. Xiao QY, Fang XC, Li XQ, Fei GJ. Ethnic differences in genetic polymorphism associated with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2020;26(17):2049-63. DOI:10.3748/wjg.v26.i17.2049
17. Choi YJ, Hwang SW, Kim N, et al. Association Between SLC6A4 Serotonin Transporter Gene Lanked Polymorphic Region and ADRA2A -1291C>G and Irritable Bowel Syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):388-99. DOI:10.5056/jnm14020
18. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004;53(6):829-37. DOI:10.1136/gut.2003.030882
19. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):77-87. DOI:10.1038/nrgastro.2015.206
20. Van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2510-6. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x
21. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(12):1102-e566. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x
22. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1502-13. DOI:10.1053/j.gastro.2009.12.049
23. Bonfiglio F, Henström M, Nag A, et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(9):e13358. DOI:10.1111/nmo.13358
24. Komuro H, Sato N, Sasaki A, et al. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147817. DOI:10.1371/journal.pone.0147817
25. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1673-6. DOI:10.1016/j.cgh.2018.01.047
26. Verstraelen TE, Ter Bekke RM, Volders PG, et al. The role of the SCN5A-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):906-13. DOI:10.1111/nmo.12569
27. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2018;155(1):168-79. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.064
28. Norcliffe-Kaufmann L, Slangenaupt SA, Kaufmann H. Familial dysautonomia: History, genotype, phenotype and translational research. *Prog Neurobiol.* 2017;152:131-48. DOI:10.1016/j.pneurobio.2016.06.003
29. Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84-91 [Gaus OV, Livzan MA. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):84-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222511184
30. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitam Horm.* 2017;103:327-54. DOI:10.1016/bs.vh.2016.09.005
31. Weaver KR, Melkus GD, Fletcher J, Henderson WA. Perceived Stress, Its Physiological Correlates, and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Biol Res Nurs.* 2018;20(3):312-20. DOI:10.1177/1099800418756733
32. Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):34-44 [Gaus OV, Livzan MA. Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):34-44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44
33. Dąbek-Drobny A, Mach T, Zwolińska-Wcisło M. Effect of selected personality traits and stress on symptoms of irritable bowel syndrome. *Folia Med Cracov.* 2020;60(2):29-41. DOI:10.24425/fmc.2020.135011
34. Ju T, Naliboff BD, Shih W, et al. Risk and Protective Factors Related to Early Adverse Life Events in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):63-9. DOI:10.1097/MCG.0000000000001153
35. Park SH, Videlock EJ, Shih W, et al. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(8):1252-60. DOI:10.1111/nmo.12826
36. Rahal H, Videlock EJ, Icenhour A, et al. Importance of trauma-related fear in patients with irritable bowel syndrome and early adverse life events. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(9):e13896. DOI:10.1111/nmo.13896
37. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132-43. DOI:10.1111/apt.15325
38. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain – gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012;61(9):1284-90. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300474
39. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486-501. DOI:10.1053/j.gastro.2020.10.066
40. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006;130(2):304-11. DOI:10.1053/j.gastro.2005.11.033
41. Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, et al. Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157347. DOI:10.1371/journal.pone.0157347
42. Simpson CA, Mu A, Haslam N, et al. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 2020;266:429-46. DOI:10.1016/j.jad.2020.01.124
43. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-59.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2017.05.003
44. Zhou GQ, Huang MJ, Yu X, et al. Early life adverse exposures in irritable bowel syndrome: new insights and opportunities. *Front Pediatr.* 2023;11:1241801. DOI:10.3389/fped.2023.1241801
45. Winston JH, Li Q, Sarna SK. Chronic prenatal stress epigenetically modifies spinal cord BDNF expression to induce sex-specific visceral hypersensitivity in offspring. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):715-30. DOI:10.1111/nmo.12326
46. Xu X, Li YC, Wu YY, et al. Upregulation of spinal ASIC1 by miR-485 mediates enterodynia in adult offspring rats with prenatal maternal stress. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(2):244-55. DOI:10.1111/cns.13542
47. Galley JD, Mashburn-Warren L, Blalock LC, et al. Maternal anxiety, depression and stress affects offspring gut microbiome diversity and bifidobacterial abundances. *Brain Behav Immun.* 2023;107:253-64. DOI:10.1016/j.bbi.2022.10.005
48. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(5):667-72. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602367
49. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1824-32. DOI:10.1038/ajg.2016.434
50. Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, et al. Western Dietary Pattern Is Associated with Irritable Bowel Syndrome in the French NutriNet Cohort. *Nutrients.* 2017;9(9):986. DOI:10.3390/nu9090986

51. Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, et al. Association between Diet and Lifestyle Habits and Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Gut Liver*. 2015;9(5):649-56. DOI:10.5009/gnl13437
52. Eswaran S. Low FODMAP in 2017: Lessons learned from clinical trials and mechanistic studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4). DOI:10.1111/nmo.13055
53. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(1):36-45.
54. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11):1268. DOI:10.3390/nu9111268
55. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):33-9. DOI:10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7
56. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-300. DOI:10.1038/s41395-018-0195-4
57. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
58. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*. 2021;70(7):1287-98. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322670
59. Гаус О.В., Ливзан М.А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. *РМЖ*. 2023;5:12-9 [Gaus OV, Livzan MA. Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. *RMJ*. 2023;5:12-9 (in Russian)].
60. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):95-105. DOI:10.1111/1462-2920.13463
61. Zhuang P, Shou Q, Lu Y, et al. Arachidonic acid sex-dependently affects obesity through linking gut microbiota-driven inflammation to hypothalamus-adipose-liver axis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(11):2715-26. DOI:10.1016/j.bbadis.2017.07.003
62. Berding K, Vlckova K, Marx W, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1239-85. DOI:10.1093/advances/nmaa181
63. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):513-48. DOI:10.1152/physrev.00013.2014
64. Chen Y, Li Z, Yang Y, et al. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of experimental irritable bowel syndrome rat models. *Int J Mol Med*. 2013;31(3):607-13. DOI:10.3892/ijmm.2013.1252
65. Kelstrup L, Clausen TD, Mathiesen ER, et al. Incretin and glucagon levels in adult offspring exposed to maternal diabetes in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1967-75. DOI:10.1210/jc.2014-3978
66. 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
67. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997;314(7083):779-82. DOI:10.1136/bmj.314.7083.779
68. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-54.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.039
69. Youn YH, Kim HC, Lim HC, et al. Long-term Clinical Course of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome After Shigellosis: A 10-year Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):490-6. DOI:10.5056/jnm15157
70. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535-44. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x
71. Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhisng RA, et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):576-82. DOI:10.1111/apt.13737
72. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: *Vibrio cholerae* is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):87-94. DOI:10.1007/s12664-019-00959-2
73. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891-9. DOI:10.1038/ajg.2012.102
74. Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1394-400. DOI:10.1093/cid/ciu629
75. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome – toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes*. 2015;6(6):364-9. DOI:10.1080/19490976.2015.1096486
76. Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1245-53. DOI:10.1177/2050640618779923
77. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909-48. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30276-1
78. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al.; GI-COVID19 study group. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-328483. DOI:10.1136/gutjnl-2022-328483
79. Marasco G, Maida M, Cremon C, et al. Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(1):6-15. DOI:10.1111/apt.17513
80. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig*. 2014;34(11):783-93. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y
81. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):134-42 [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Simanenko VI, Tihonov SV. Prolonged-release dosage forms of mebeverine hydrochloride: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):134-42 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141
82. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(3):210-58. DOI:10.2165/00003088-199732030-00004
83. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса

С.М. Захаренко✉

ФГБУ «Детский научно-клинический центр по инфекционным болезням» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются результатом множественных взаимодействий между микробными группами. Внутри этих групп и между ними формируются специфические взаимосвязи, позволяющие дублировать и резервировать отдельные функции, системно управлять их реализацией и в целом обеспечивать надежное функционирование всего микробиома, в том числе в интересах макроорганизма-хозяина. Решающая роль в функционировании микробиоценоза как цельной системы принадлежит функционально-метаболическому микробному ядру. Современный пробиотик *Lactobacillus paracasei* DG благодаря природным свойствам выполняет функцию «дирижера» микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, регулируя метаболическую активность нормофлоры кишечника, реализуя иммунотропные эффекты благодаря продукции экзополисахаридов, в том числе неизвестного ранее экзополисахарида b, поддерживая целостность кишечного эпителиального барьера, оказывая противовирусное действие, дистантные эффекты в отношении микробиоценозов других экологических ниш.

Ключевые слова: микробиом, *Lactobacillus paracasei* DG, микробиоценоз-ориентированная терапия, микробно-тканевый комплекс

Для цитирования: Захаренко С.М. Полифакториальные эффекты *Lactobacillus paracasei* DG в регуляции микробно-тканевого комплекса. Терапевтический архив. 2024;96(2):168–175. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202649

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex: A review

Sergey M. Zakharenko✉

Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The human gut microbiome is a complex biological system whose functions and metabolic processes are the result of multiple interactions between microbial groups. Within these groups and between them, specific relationships are formed that allow duplicating and reserving individual functions, systematically managing their implementation and, in general, ensuring the reliable functioning of the entire microbiome, including in the interests of the host macroorganism. The functional and metabolic microbial nucleus plays a crucial role in the functioning of microbiocenosis as a whole system. Due to its natural properties, the modern probiotic *Lactobacillus paracasei* DG performs the function of a conductor of the microbiocenosis of the gastrointestinal tract, regulating the metabolic activity of the intestinal normoflora, realizing immunotropic effects due to the production of exopolysaccharides, including previously unknown exopolysaccharides b, maintaining the integrity of the intestinal epithelial barrier, exerting antiviral action, exerting distant effects against microbiocenoses of other ecological niches.

Keywords: microbiome, *Lactobacillus paracasei* DG, microbiocenosis-oriented therapy, microbial-tissue complex

For citation: Zakharenko SM. Multifactorial effects of *Lactobacillus paracasei* DG in the regulation of the microbial-tissue complex: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):168–175. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202649

Микробно-тканевый комплекс как базис здоровья человека

Формирование индивидуального и уникального симбиоза между собственным организмом и населяющими его микроорганизмами интенсивно происходит после рождения и является ключевым для сохранения здоровья и благополучия. Это личное симбиотическое равновесие является результатом обогащения микробиоты (МБ) человека за счет внешних источников. Это разнообразие в настоящее время массово подвергается значимым изменениям, связанным как с собственной медицинской деятельностью, так и воздействием окружающей среды, питания и др. Для двух последних поколений характерны драматические изменения в жизни и пищевых привычках, двигательной активности, приеме лекарственных препаратов и нагрузке загрязняющими веществами. Анализируя накопленные объемы данных, мы можем измерить влияние этих измене-

ний на разнообразие микрофлоры кишечника. Не вызывает сомнений тот факт, что эти модификации образа жизни оказались связаны с резким увеличением заболеваемости иммунными, метаболическими, аллергическими и воспалительными заболеваниями и, вероятно, нейродегенеративными и психическими расстройствами [1].

Рассматривая МБ с позиций большого видового разнообразия со значительными индивидуальными колебаниями огромного количества микроорганизмов, неравномерно размещенных по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), двух существенно различающихся ниш в ЖКТ – просвета кишки и пристеночного слоя, различной функциональности не только отдельных видов, но и родов одного и того же микроорганизма, мы осознаем поливалентность практически любого влияния на нее и существенную зависимость от нутритивной поддержки и генетических факторов хозяина и микрорукружения.

Информация об авторе / Information about the author

✉ Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доц, зам. дир. E-mail: zaharenko.sm@niidi.ru; ORCID: 0000-0001-8666-6118

✉ Sergey M. Zakharenko. E-mail: zaharenko.sm@niidi.ru; ORCID: 0000-0001-8666-6118

Кишечный эпителиальный барьер (КЭБ) – не «железный занавес», а сложно регулируемое «сито», функционирование которого зависит как от макроорганизм-обусловленных модулирующих факторов, так и от микробиоценоз (МБЦ)-опосредованных сигналов.

Поддержание барьерной функции кишечника необходимо для предотвращения различных патологических состояний, которые характеризуются повышением проницаемости и попаданием в кровоток микробных агентов, таких как бактерии и вирусы, а также биологически активных молекул, образующихся в кишечнике, в том числе при участии кишечной МБ (КМБ). КЭБ играет решающую роль в поддержании гомеостаза кишечника, поскольку обеспечивает сложные перекрестные взаимодействия между кишечными микроорганизмами (как комменсалами, так и патогенами) и иммунной системой хозяина. Высокоспециализированные эпителиальные клетки непрерывно контролируют множество защитных и вредных агентов, поддерживая многочисленные физиологические функции барьера, а также его целостность.

Эпителий представляет собой высокодинамичную ткань, которая реагирует на множество сигналов, включая КМБ и сигналы иммунной системы. Такой эпителиальный ответ на эти сигналы регулирует барьерную функцию, состав МБ и иммунный гомеостаз слизистой оболочки (СО) в собственной пластинке СО. Таким образом, эпителий можно рассматривать как «переводчика» между МБ и иммунной системой, а aberrantная передача сигнала между эпителием и соседними иммунными клетками может способствовать иммунной дисрегуляции [2, 3]. Эубиоз – это случай межвидового баланса сообщества МБ [4, 5]. По образному сравнению профессора А. Gasbarrini (Рим, 24 марта 2017 г.), наш кишечник – это сложная экосистема, которая регулируется логикой гармонии взаимоотношений, а МБ и хозяин живут в модели совместной системной агрегации.

Однако как генетические дефекты, так и факторы окружающей среды могут нарушить такое равновесие, способствуя тем самым дисбиозу (ДБ) кишечника, нарушению регуляции иммунновоспалительных реакций и даже развитию хронических патологических состояний [6].

Эпителиальные клетки образуют монослой, выстилающий всю поверхность ЖКТ; клетки соединены друг с другом через межклеточные соединения, называемые плотными соединениями, или плотными межклеточными контактами (tight junctions – TJs). TJs создают точки слияния между эпителиальными клетками, которые регулируют диффузию, образуя полупроницаемые клеточные барьеры, которые контролируют парацеллюлярный транспорт для поддержания гомеостаза. В формировании TJs участвуют несколько типов белков, таких как интегральные мембранные белки (белки семейства клаудинов), белки соединительных комплексов (zonulae occludentes 1, 2 и 3) и структуры клеточного цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты), которые вместе регулируют целостность КЭБ [7]. Изменения гомеостаза эпителия кишечника во время воспаления СО могут нарушать структуру и ремоделировать апикальные соединения, что приводит к увеличению проницаемости КЭБ [8], инвазии патогенов и ДБ. Это состояние, также называемое синдромом дырявой кишки, является общим для разных заболеваний человека, включая кишечные, метаболические и неврологические расстройства [2, 9–14]. Таким образом, сохранение КЭБ имеет основополагающее значение для предотвращения или замедления развития многих заболеваний.

Сетевая архитектура МБ

Известно, что в человеческом организме обитает сообщество микроорганизмов, которые в совокупности называются МБ. Поскольку количество бактерий превышает численность клеток человека в соотношении 1:3 [15], важно, чтобы это сосуществование было тонко настроенным и определялось симбиотическими отношениями. Микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются результатом множественных взаимодействий между микробными группами. Внутри этих групп и между ними формируются специфические взаимосвязи, позволяющие дублировать и резервировать отдельные функции, системно управлять их реализацией и в целом обеспечивать надежное функционирование всего микробиома, в том числе в интересах макроорганизма. Махмуд Ганнум (Mahmoud Ghannoum) считает, что микробиом – это «барометр здоровья, причем не только здоровья кишечника, но и всей системы здоровья человека... Баланс является ключом к здоровью кишечника, но нам нужно смотреть на баланс с точки зрения как грибковых, так и бактериальных сообществ» [16].

В ходе реализации проектов MetaHit и Human Microbiome идентифицированы 2172 вида бактерий, классифицированы на 12 различных фил. При этом 93,5% из них принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. В 3 из 12 идентифицированных фил содержится только 1 вид, выделенный от человека, – *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia phyla*), *Victivallis vadensis* (*Lentisphaerae phylum*), *Deinococcus aquaticus* (*Deinococcus-Thermus*). У людей 386 идентифицированных видов являются строго анаэробными [17]. Проект Human Microbiome позволил идентифицировать в кишечнике здоровых людей 247 родов грибов, основными филами являются *Ascomycota* и *Basidiomycota phyla*. Большинство из 701 образца относилось к 15 родам, среди них доминировали рода *Saccharomyces*, *Malassezia* и *Candida* [18].

Фила *Firmicutes* состоит из более чем 200 различных родов, таких как *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Роды *Clostridium* представляют 95% типов *Firmicutes*. *Bacteroidetes* состоит из преобладающих родов, таких как *Bacteroides* и *Prevotella*. Фила *Actinobacteria* пропорционально менее распространена и в основном представлена родом *Bifidobacterium* [19].

Отражением суммирующей функциональной активности МБ является метаболическая мощность (потенциал) микробного консорциума. МБ ЖКТ фактически функционирует как виртуальный метаболический орган. Образующиеся в результате низкомолекулярные метаболиты играют важнейшую роль в поддержании и реализации множества процессов в макроорганизме [20]. По своей значимости метаболом является большим предиктором ДБ, нежели таксономический состав микробиома. МБ обладает большим метаболическим потенциалом, сопоставимым с человеческой печенью.

Более 100 трлн бактерий, живущих в ЖКТ человека, содержат почти 10 млн генов, кодирующих более 36 тыс. метаболических процессов, благодаря которым образуется около 1000 микробных метаболитов, играющих важнейшую роль в жизни человека. Виды МБ взаимозаменяемы с точки зрения функций благодаря продуцируемым ими метаболитам. МБ рассматривают как еще один компонент эпигенетического ландшафта человека. Таким образом, здоровье также является отражением разнообразия и состава КМБ и ее метаболического статуса [21]. Согласно модели и кон-

цепции функциональной избыточности экосистема кишечника представляется супервидом с очень большим геномом, состоящим из широкого разнообразия микробных линий, геномы которых содержат функционально сходные наборы генов, которые приводят к единому метаболическому результату. Разнообразие и уровень обилия микробов, генов, белков и метаболитов будут влиять на энергетический баланс, перистальтику кишечника, про-/противовоспалительный статус, целостность СО, аппетит и передачу сигналов, и это далеко не все возможные эффекты. Такое резервирование и дублирование функций КМБ позволяет ей в широком диапазоне «нейтрализовать» влияние пищевого поведения человека, двигательной активности и многих других факторов. Вместе с тем чрезвычайно важным представляется понимание структурной организации такой сложной сети взаимодействий внутри ЖКТ.

J. Qin и соавт. (2010 г.) на основании метагеномного секвенирования и анализа микробных генов в образцах фекалий 124 европейцев установили, что когорта содержит от 1000 до 1150 распространенных видов бактерий, а у каждого человека – по меньшей мере 160 таких видов, которые также в значительной степени являются общими, при том что 75 видов бактерий являются общими для 50% людей, а 57 видов бактерий встречаются у более чем 90% людей [22].

Коллекция геномов МБ ЖКТ человека включает 1354 генома, представляющих 530 видов из 57 семейств фил *Actinobacteria* (129 геномов; 55 видов), *Bacteroidetes* (231 геном; 69 видов), *Firmicutes* (772 генома; 339 видов), *Fusobacteria* (26 геномов; 9 видов), *Proteobacteria* (194 генома; 56 видов) и *Synergistetes* (2 генома; 2 вида) [23]. При рассмотрении только видов, которые присутствуют на уровне более чем 0,01% в любой выборке, идентифицированы 165 видов, присутствующих более чем в двух несвязанных выборках – *Firmicutes* ($n=82$), *Bacteroidetes* ($n=41$), *Proteobacteria* ($n=27$) и *Actinobacteria* ($n=15$). Почти в 1/2 проанализированных образцов обнаружены 3 новых вида, входящих в состав *Clostridiales*.

Анализ различий в функциональной роли, которую выполняют представители четырех основных фил бактерий (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*), выявил 8, 122, 152 и 389 статистически обогащенных функций ($q<0,001$) у *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* соответственно. У *Actinobacteria* они в первую очередь были связаны с липидным ($q<1,99\times 10^{-83}$) и углеводным ($q<7,57\times 10^{-77}$) обменом; у *Bacteroidetes* – переносом железа ($q<1,18\times 10^{-114}$) и серы ($q<6,82\times 10^{-97}$), специфическими натрий-транспортирующими NADH-убихиноноксидоредуктазами ($q<3,47\times 10^{-124}$); у *Firmicutes* преобладали нехарактерные функции: образование спор ($q<3,48\times 10^{-123}$) и транспорт тиаминина ($q<2,76\times 10^{-101}$) и рибофлавина ($q<7,04\times 10^{-101}$); у *Proteobacteria* преобладали фруктозобисфосфатаза ($q<4,50\times 10^{-140}$), глюкокиназа ($q<4,55\times 10^{-125}$) и регуляторы образования кластеров железа ($q<9,20\times 10^{-98}$).

Состав микробных сообществ во многом определяется межвидовой конкуренцией за доступные ресурсы, но кооперативные взаимодействия, такие как обмен метаболитами, также участвуют в их формировании. Несмотря на заметную конкуренцию за ресурсы на уровне целых сообществ, микробные сообщества содержат метаболически взаимозависимые группы, которые повторяются в различных средах обитания. Анализируя метаболические обмены со сбалансированным потоком в этих совместно встречающихся субсообществах, возможно предсказать вероятные обменные метаболиты, такие как аминокислоты и сахара, которые могут способствовать выживанию группы в ус-

ловиях, сложных с точки зрения питания. Метаболические зависимости выступают как основная движущая сила совместного существования видов, а объединенные (кооперативные) группы являются повторяющимися модулями архитектуры микробного сообщества [24].

Таким образом, микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются продуктом множественных взаимодействий между микробными операционными таксономическими единицами (operational taxonomic units – OTUs). Эти разнообразные взаимодействия могут возникать в результате прямых или пассивных механизмов и могут приводить к полезным (комменсальным или мутуалистическим), нейтральным или вредным (конкурентным или паразитическим) эффектам для всех задействованных OTUs. Нарушения микробных взаимодействий могут проявляться как микробный ДБ и быть компонентом патогенеза ряда состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, метаболическую дисрегуляцию и нервно-психические расстройства. Поэтому понимание структуры, функций и состава микробиома человека стало активной областью исследований [25].

Внутри микробиома OTUs не будут взаимодействовать одинаково, а будут формировать меньшие сообщества, характеризующиеся плотными функциональными ассоциациями. На мезоуровне сети могут демонстрировать различные структуры сообществ, включая ассортативные, дисассортативные, центрально-периферийные или смешанные взаимодействия. Сеть микробиома разделена на 9 сообществ, а их размер варьировался от 12 до 80 OTUs. Математическое моделирование показало, что здоровый человеческий микробиом отдает предпочтение ассортативности со встроенной мезомасштабной архитектурой «ядро-периферия» и не реализует никаких дисассортативных взаимодействий. Однако также найдены свидетельства неассортативных (в первую очередь центрально-периферийных) взаимодействий. Эти сообщества характеризуются рядом различных OTUs, классифицированных на более широком (фила) и более тонком (семейство/род) таксономических уровнях, включая 4 доминирующих бактериальных филы: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Фактически в узлах этих микробных сообществ доминировали *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Доминирующие центры, включая *Faecalibacterium*, *Bacteroides* и *Lachnospiraceae*, были повсеместно распространены во всех сообществах. Обнаружение разнообразных и сосуществующих сетевых архитектур имеет решающее значение для понимания широкого набора биологических явлений, лежащих в основе взаимодействия OTUs. Характерной особенностью обнаруженной сетевой архитектуры является развитие сильных ассортативных взаимодействий между тесно связанными OTUs, т.е. независимо от таксономического состава или разнообразия каждое сообщество вносит вклад в выполнение большого количества перекрывающихся функций, высокую функциональную избыточность и стабильность кишечного микробиома.

Метаболомный анализ образцов фекалий, полученных от 6 человеческих популяций из разных географических регионов (США, Перу, Буркина-Фасо), позволил изучить связи между основным метаболомом фекалий человека и профилями микробиома кишечника, коэффициенты корреляции Спирмена были рассчитаны для основных метаболитов, и идентифицированы OTUs, полученные из кластерных последовательностей. Корреляция от умеренной до сильной отмечена между 604 основными фекальными метаболитами человека и парами кишечных микробов. Большинство этих

метаболитов имели как положительную, так и отрицательную корреляцию с различными микробами. Многие микробы коррелировали с несколькими метаболитами, в среднем с 7 метаболитами. Аналогично в среднем каждый из этих 604 метаболитов коррелировал с 12 микробами, что указывает на высокую связь между фекальным микробиомом и метаболомом. Большинство коррелирующих микробов отнесены к классам *Clostridia* (48% общего числа узлов) или *Bacteroidia* (16% общего числа узлов) [26].

В большинстве случаев в отличие от инфекционных болезней в гастроэнтерологии специалистам приходится иметь дело с микробно-опосредованными состояниями, когда нет конкретного «виновника» в возникновении проблемы в ЖКТ, рутинная диагностика малоэффективна, терапия – только патогенетическая, а меры профилактики – недостаточно обоснованы. Однако последовательность микробиологических нарушений в ЖКТ сегодня в значительной степени известна. Высвобождающиеся под действием повреждающих факторов экологические ниши, занимаемые в норме представителями нормобиоты, оказываются занятыми патобионтами. Следствием этих событий является качественный и количественный ДБ. Однако нарушение соотношения в основных группах микроорганизмов ЖКТ приводит и к нарушению метаболических взаимосвязей, а также традиционных и резервных путей управления функционированием микробиома. Таким образом формируется следующая стадия процесса – дисрегуляторная.

МБЦ-ориентированные стратегии в медицине

Исходя из современных представлений о сетевой структуре микробиома кишечника, роли отдельных ключевых групп в его функционировании и современных представлений о его метаболической сети, мы можем более осознанно подойти к выбору стратегии и тактики терапевтических воздействий, направленных на МБЦ ЖКТ.

По оценочным данным, к концу 2035 г. объем рынка человеческого микробиома превысит 3,4 млрд дол. США, что составит приблизительно 25% среднегодового темпа роста в течение 2023–2035 гг. В 2022 г. объем индустрии микробиома человека составил около 158 млн дол. США. Ожидается, что рост случаев заболеваний, связанных с образом жизни, респираторными заболеваниями и нарушениями пищеварения, в сочетании с увеличением инвестиций в разработку биологических лекарств по всему миру будут способствовать дальнейшему росту рынка [27]. Сегмент пробиотиков должен получить наибольшую долю рынка – 40% к 2035 г. В настоящее время 71% терапевтических препаратов, которые могут появиться в ближайшие годы, находится в доклинической стадии исследования или стадии разработки [28]. В связи с этим особое значение имеет эффективное применение имеющихся в нашем арсенале пробиотиков, использующих физиологические механизмы взаимодействия с МБЦ и организмом человека, являющихся в некоторой степени самоподдерживающейся «фабрикой» по производству эффекторных и регуляторных сигналов, а также обеспечивающих максимальную таргетность воздействия.

Выбор пробиотика определяется рядом факторов: убедительная идентификация и несомненная доказанность безопасности штамма, доказанная жизнеспособность в ЖКТ человека, доказанная микробиологическая активность с точки зрения как антимикробных, так и эубиотических эффектов, доказанная метаболическая активность, а также наличие полезных иммунотропных эффектов. Принципиально важным является учет штаммоспецифических эффектов каждого пробиотического продукта.

Lactocaseibacillus paracasei DG как современные пробиотик

Штаммы *Lactocaseibacillus paracasei* представляют собой грамположительные неспорообразующие бактерии, которые являются обычными обитателями кишечного тракта человека. Специфические штаммы *L. paracasei* в природе встречаются в ряде ферментированных пищевых продуктов и традиционно используются при производстве кисломолочных продуктов и сыров. Штамм *Lactocaseibacillus paracasei* DG (Enterolactis), в научной литературе имеет еще несколько синонимов – *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572, *L. casei* DG, *L. paracasei* DG (LPDG).

Сравнительный геномный анализ LPDG и других штаммов *L. paracasei* с полными последовательностями генома привел к идентификации в геноме штамма DG 2 разных участков, предположительно участвующих в биосинтезе молекул экзополисахаридов (ЭПС) – регионы ЭПС-а и ЭПС-б. В то время как область ЭПС-а является общей для всех исследованных геномов *L. paracasei*, ЭПС-б представляет собой область, кодирующую уникальный для этого штамма ЭПС [29]. Таким образом, для LPDG установлена полная последовательность генома и штамм депонирован в Национальной коллекции культур микроорганизмов (CNCM).

Штамм LPDG выделен из человеческих фекалий и присутствует в МБ кишечника здоровых людей. Он выдерживает желудочно-кишечный транзит у здоровых детей и взрослых при приеме внутрь вместе с пробиотической питьевой формой, содержащей не менее 1×10^9 КОЕ, демонстрируя устойчивость к пищеварительным сокам, гидролитическим ферментам и желчным кислотам [30–32]. Человеческое происхождение LPDG гарантирует длительную кишечную колонизацию, сохраняющуюся в кишечнике пациентов до 1 нед после прекращения введения пробиотика [30, 31, 33]. LPDG производит молочную кислоту, обеспечивая быстрое восстановление баланса фекальной микробиоты [34]. Более того, LPDG не имеет и не передает гены антибиотикорезистентности, что гарантирует безопасное потребление человеком [31].

Детальный анализ штамм-специфических эффектов LPDG представлен в работе И.Ю. Торшина и соавт. (2019 г.) [35].

Формирование LPDG клинически и микробиологически эффективного пула бактериальных клеток в кишечнике и взаимодействие с индигенными лактобациллами

LPDG не только формирует собственный пул клинически и микробиологически эффективных бактериальных клеток в кишечнике, но и регулирует численность собственных (уникальных) лактобацилл пациента. К 3-м суткам приема пробиотика *L. casei* I-1572CNCM в кишечнике мышей содержание штамма составляло $4,9 \times 10^5$ – $2,1 \times 10^6$ КОЕ/г и начинало снижаться после прекращения приема пробиотика, достигая к 14-м суткам в среднем $2,10 \times 10^3$ КОЕ/г и неопределяемого уровня – к 21-м суткам. У здоровых добровольцев при 7-дневном приеме LPDG также формировал устойчивую собственную популяцию, достигающую численности 5×10^6 КОЕ/г, при этом численность собственных лактобацилл добровольцев увеличивалась с $3,65 \times 10^8$ до $5,61 \times 10^8$ КОЕ/г. После отмены пробиотического препарата к 21-м суткам эксперимента содержание LPDG снижалось до неопределяемого и только у части пациентов сохранялось на уровне 5×10^4 КОЕ/г, в эти же сроки общее содержание

лактобацилл было выше исходного уровня и составляло в среднем $4,9 \times 10^8$ ($6,3 \times 10^7 - 1,1 \times 10^9$) КОЕ/г [33].

Аналогичные данные получены в более позднем исследовании с использованием штаммоспецифических и пан-бактериальных праймеров. LPDG эффективнее колонизировал в сравнении с другими пробиотическими штаммами (*B. bifidum* MIMBb23sg и *L. helveticus* MIMLh5) и способствовал достоверно большему увеличению популяции лактобацилл как в слепой кишке (СК), так и на протяжении других отделов толстой кишки (ТК) [36].

Анализ внутривыборочного (α) разнообразия выявил значительно более высокое таксономическое богатство СК и ТК по сравнению с подвздошной кишкой (ПК). Большинство различий в бактериальном таксономическом составе между мышами, получавшими пробиотик и солевой раствор, наблюдались в СК. Наиболее очевидная разница между МБ мышей, получавших пробиотики через зонд, и контрольной группы относилась к таксону семейства *Bacteroidetes* S24-7, которые были значительно обогащены в СК всех мышей, получавших пробиотики. Прием пробиотика, содержащего LPDG, приводил к уменьшению в ПК 30 OTUs, в основном принадлежащих к семейству *Bacteroidetes* S24-7. В СК мышей, получавших пробиотики, количество OTUs порядка *Clostridiales* также было значительно выше, чем у контрольных мышей.

LPDG также проявляет антагонистическую активность, реализуя регулирующее влияние на МБЦ в целом. Штамм оказывал бактерицидное действие на все анализируемые виды, выделенные из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pasteurella* и *Neisseria* после 24 ч инкубации [37].

LPDG регулирует метаболическую активность нормофлоры кишечника

LPDG, формируя собственный пул активных бактериальных клеток и увеличивая численность собственных лактобацилл пациента, регулирует метаболическую активность нормофлоры кишечника. В исследовании, в которое включены 40 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) из 5 итальянских центров, LPDG (*L. casei* DG[®], Enterolactis[®] plus, Sofar SpA) при приеме в дозе 24×10^9 КОЕ/сут в течение 4 нед вызывал значительное сокращение численности рода *Ruminococcus*, в котором доминировали таксоны, родственные *Ruminococcus bromii* и *Ruminococcus callidus*, значительное увеличение численности рода *Lactobacillus* и *Oscillospira*, а также ацетата и бутирата, при значительном снижении уровня провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-15 [38]. На уровне подцарства, помимо подтвержденного изменения *Proteobacteria* ($p=0,044$), обнаружено значительное уменьшение *Bacteroidetes* ($p=0,005$) с сопутствующим значительным увеличением *Firmicutes* ($p=0,024$). Модификация *Bacteroidetes* может быть связана с уменьшением рода *Bacteroides* ($p=0,014$), тогда как изменение *Firmicutes* частично связано с увеличением *Coprococcus* ($p=0,04$) и неклассифицированного рода *Firmicutes* ($p=0,016$). LPDG перераспределил относительное содержание родов семейства (значительное увеличение рода *Coprococcus* наряду со значительным уменьшением рода *Blautia*), а модуляция соотношения *Blautia* : *Coprococcus* лежит в основе потенциальных защитных эффектов МБ. Способность LPDG модулировать концентрацию короткоцепочечных жирных кислот связана со взаимодействием с популяцией порядка *Clostridiales*, продемонстрированная в том числе у здоровых взрослых добровольцев. Особенностью изменения содержания бутирата под влиянием LPDG оказалось двупольное влияние на его продукцию. У лиц с исходно высоким уровнем содержания бутирата в кишечнике (более 100 ммоль/кг) отмечалось снижение этого показателя до сред-

них значений 50 ммоль/кг, а у лиц с исходно низким содержанием бутирата отмечено повышение его количества до тех же средних значений – 50 ммоль/кг. Кроме того, обратная корреляция относительной распространенности рода *Oscillospira* порядка *Clostridiales*, которая модулируется LPDG, с частотой и консистенцией кала позволяет предположить, что такая терапия может регулировать физиологию кишечника.

В исследовании И.Б. Хлынова и соавт. (2021 г.) установлено значительное и достоверное повышение эффективности терапии СРК с запором при добавлении к терапии спазмолитиком (мебеверина гидрохлорид 200 мг 2 раза в день) LPDG (5×10^9 КОЕ *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и 5,2 г фруктоолигосахаридов) [39]. В группе пациентов, принимавших только спазмолитик, клиническая ремиссия достигнута в 52,6% случаев, в то время как в группе пациентов, получавших спазмолитик и синбиотик, клиническая ремиссия наступила в 92,3% случаев. Прирост больных, достигших клинической эффективности, в основной группе по сравнению с контрольной составил 39,7% ($p < 0,01$).

Иммунотропные эффекты LPDG

LPDG синтезирует ЭПС, в том числе неизвестные ранее (ЭПС-b), реализуя эффекты в отношении как эпителиальных клеток ЖКТ, так и иммунокомпетентных клеток. Совокупные результаты химического анализа и спектроскопии ядерного магнитного резонанса ЭПС, выделенного из LPDG, показывают, что ЭПС LPDG (DG-ЭПС) представляет собой новый уникальный гетерополисахарид, имеющий структуру повторяющихся звеньев [29].

На модели макрофагов ТНР-1 с использованием количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени для количественной оценки экспрессии генов фактора некроза опухоли α (TNF- α), ИЛ-6, лиганда 20 хемокина C-C motif (CCL20), хемокина ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 установлено, что очищенный DG-ЭПС может стимулировать экспрессию всех изучаемых генов, за исключением циклооксигеназы-2, в зависимости от концентрации. В частности, хемокины ИЛ-8 и CCL20 индуцировались примерно в 70 раз 10 мкг/мл DG-ЭПС, тогда как провоспалительные цитокины TNF- α и ИЛ-6 индуцировались в 26 и 39 раз соответственно. Аналогичный стимулирующий профиль наблюдался с бактериальными клетками штамма LPDG, хотя и в меньшей степени. Кроме того, когда ЭПС удаляли промыванием солевым раствором и мягким ультразвуком, бактериальные клетки штамма LPDG теряли способность стимулировать экспрессию генов TNF- α , ИЛ-8 и CCL20; добавление 1 мкг/мл очищенного ЭПС частично восстанавливало стимулирующую способность клеток. Стимуляция клеток ТНР-1 липополисахаридом (ЛПС) привела к заметной сверхэкспрессии всех протестированных генов, особенно генов ИЛ-6, 8 и CCL20. Однако добавление DG-ЭПС не оказало существенного влияния на ЛПС-ассоциированную индукцию любого из протестированных генов, сохраняя физиологический характер реагирования на ЛПС.

LPDG регулирует функциональную активность эпителиальных клеток ЖКТ, обеспечивая стабильность эпителиального барьера и процессы всасывания и пристеночного метаболизма.

Механизмы поддержания целостности КЭБ LPDG

Культуры *ex vivo* СО ПК и ТК от 10 пациентов с постинфекционным СРК с преобладанием диареи и 10 здоровых людей обрабатывались ЛПС, LPDG и постбиотиком LPDG, полученным в результате центрифугирования живых LPDG.

С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивались уровни мРНК ИЛ-1 α , 6, 8 и 10, а экспрессия белка Толл-подобного рецептора 4 (TLR-4) – с помощью вестерн-блоттинга. LPDG и его постбиотик значительно снижали уровни мРНК провоспалительных цитокинов и TLR-4, одновременно повышая уровень ИЛ-10 после стимуляции LPS, защитный эффект был более выражен в СО ПК, чем в СО ТК [40].

Одним из механизмов формирования воспаления в СО кишечника может быть активация NO, связанная с экспрессией iNOS и высвобождением NO, которое характерно для дивертикулярной болезни. Добавление LPDG к биоптатам СО кишечника здоровых лиц до и после инфицирования энтероинвазивными *E. coli* (EIEC) существенных изменений в экспрессию iNOS не вносило. Но когда LPDG добавляли одновременно с EIEC, то наблюдали значительное снижение экспрессии iNOS по сравнению с экспрессией, индуцированной только EIEC (снижение в -1,50 раза по сравнению с EIEC; $p < 0,05$). У пациентов с дивертикулезом EIEC значительно повышали экспрессию iNOS (увеличение в 2,86 раза по сравнению с базальным; $p < 0,05$). Добавление LPDG к биоптатам до, после или вместе с EIEC снижало экспрессию iNOS по сравнению со стимуляцией EIEC (снижение в -1,59, -1,79 и 1,61 раза по сравнению с EIEC соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с острым дивертикулитом и симптомной несложненной дивертикулярной болезнью стимуляция EIEC значительно увеличивала высвобождение NO, тогда как при добавлении LPDG к биопсиям до, после или вместе с EIEC не наблюдалось увеличения высвобождения NO. Напротив, у пациентов с дивертикулезом, когда LPDG добавлялся перед EIEC, наблюдалось значительное снижение высвобождения NO (снижение в -2,35 раза по сравнению с EIEC; $p < 0,05$) [41].

Эффекты LPDG сочетаются с препаратами комплексной терапии дивертикулярной болезни, снижая риск рецидива симптомной несложненной дивертикулярной болезни [42, 43].

Окислительный стресс и воспаление, вызываемые пищевыми окисленными липидами, такими как оксистеролы, связаны с потерей целостности кишечного барьера, что является решающим событием в возникновении и прогрессировании кишечных расстройств. В последнее десятилетие пробиотические лактобактерии стали изучаться как средство для улучшения здоровья кишечника благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Оценивая проницаемость монослоя энтероцитоподобных клеток Caco-2, обработанных патофизиологически значимой комбинацией смеси пищевых оксистеролов, установили, что под влиянием пробиотического штамма LPDG (CNCMI-1572), как в виде живых бактерий, так и клеточного лизата, уменьшалась проницаемость монослоя и потеря белков плотных контактов (TJs), по крайней мере частично, посредством модуляции пути, связанного с редокс-чувствительной активацией MAPK p38. Защитное действие оказывали живые бактерии, адгезия которых к клеткам Caco-2 не изменялась оксистеролами, и бактериальные внутриклеточные компоненты, в равной степени способные взаимодействовать с сигнальным путем [44].

Противовирусные эффекты LPDG

Инфекция COVID-19 может проявляться поражениями органов ЖКТ, которые встречаются примерно у 25% пациентов. Гастроинтестинальные симптомы могут возникать одновременно с респираторными или предшествовать их появлению, занимать лидирующее положение в клинической картине заболевания, а в ряде случаев ассоциироваться

ся с неблагоприятным прогнозом [45]. В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий борьбы с COVID-19 путем регулирования КМБ. В частности, давно известно, что прием пробиотиков *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* ассоциируется с такими преимуществами для здоровья, как повышение иммунитета и восстановление микробного баланса [46]. Роль про- и пребиотиков определяется минимизацией новых нарушений МБЦ, скорейшим восстановлением полноценного функционального состояния кишечного МБЦ и нормализацией коммуникации между кишечником и мозгом, с одной стороны, и непосредственным влиянием масляной кислоты на механизмы висцеральной гиперчувствительности, с другой стороны, что способствует регрессу симптоматики и пролонгации ремиссии заболевания [47]. В эксперименте на культурах клеток Caco-2 (ATCC®HTB-37™) и Vero E6 (ATCC®CRL-1586™) штамм LPDG продемонстрировал выраженную индукцию экспрессии генов, участвующих в защитном противовирусном иммунитете (IFNA1 и IFNB1), распознавании вирусной РНК (TLR3, TLR7, IFIH1) и врожденном иммунном ответе (IRF3, IRF7, MAVS). Выраженность стимулирующего влияния LPDG возрастала при одновременном его назначении с лактоферрином. Предварительная инкубация клеток Caco-2 с LPDG и в комбинации с лактоферрином при последующем инфицировании их вирусом SARS-CoV-2 достоверно снижала экспрессию вирусспецифических генов, кодирующих РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и ген E (CoV), критически важных для репликации и сборки SARS-CoV-2, что выражалось в снижении на 41,5 \pm 4,8% титров SARS-CoV-2 при инкубации только с LPDG и на 49,7 \pm 4,4% – при инкубации с комбинацией LPDG и лактоферрина. Помимо подавления репликации SARS-CoV-2 предварительная инкубация предотвращает экспрессию провоспалительных генов, запускаемых вирусом, – значительно снизились уровни экспрессии мРНК генов ИЛ-6, CXCL8, TSLP и TGFB1 и увеличились уровни транскриптов ИЛ-10 по сравнению с таковыми в контроле [48]. Многофакторные противовирусные эффекты, обнаруженные у LPDG, являются основой для дальнейшего изучения особенностей поддержания целостности КЭБ и при других вирусных инфекциях.

Влияние LPDG на всасывание витамина D и дистантные эффекты

Чтобы оценить способность пробиотической бактерии LPDG повышать биодоступность витамина D, коммерческий препарат холекальциферола в рафинированном оливковом масле (Dibase) вводили мышам через зонд с одновременным введением или без одновременного введения клеток LPDG. Затем концентрацию 25(OH)D измеряли методом иммуноферментного анализа в сыворотке мышей, собранной через 3 ч после последнего кормления. Когда 10⁸ КОЕ LPDG вводили в сочетании с добавкой витамина D₃ 1 раз в день в течение 1 нед, концентрация 25(OH)D в сыворотке колебалась от 84 до 89 нг/мл, что соответствует в среднем увеличению на 50–62% по сравнению с контролем. Значительное повышение уровня 25(OH)D в сыворотке наблюдалось только при введении клеток LPDG вместе с витамином D₃ в течение 1 нед, а не тогда, когда витамин вводили однократно на 7-й день [49]. Повышение усвоения витамина D было также продемонстрировано при лечении пациенток с хроническим эндометритом [50]. Положительный клинический эффект терапии сопровождался и уменьшением выраженности микробиологических нарушений во влагалищном МБЦ.

Дистантный эффект в отношении МБЦ мочевого тракта получен и в исследованиях у мужчин. Включение LPDG (24×10^9 КОЕ 2 раз в день в течение 3 мес) в схему комплексного лечения хронического простатита позволило достичь клинического улучшения симптомов у 72,6% пациентов, значительного изменения показателей NIH Chronic Prostatitis Symptom Index, International Prostate Symptom Score и Quality of Well-Being: средняя разница между точкой начала лечения и точкой через 6 мес – $16,5 \pm 3,58$, $-11,0 \pm 4,32$, $0,3 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$, а также значимого снижения ($p < 0,001$) как симптоматического рецидива (1,9/3 мес против 0,5/3 мес), так и частоты применения антибиотиков (-7938 UDD) [51].

Таким образом, взаимодействие с различными ключевыми группами бактерий ЖКТ позволяет LPDG оказывать влияние на клинические симптомы, иммуноопосредованные реакции, а также синтез ключевых метаболитов в кишечнике, что позитивно отражается на клинической эффективности пробиотиков на основе этого штамма. Выступая своеобразным «дирижером микробного оркестра» ЖКТ, LPDG открывает новую страницу наших представлений об эффективных пробиотиках.

Четкое понимание штаммоспецифических механизмов действия LPDG, научно обоснованные дозы и схемы при-

менения пробиотиков на их основе, большой объем доказательных исследований уже в настоящее время позволяют эффективно применять его для восстановления и модуляции микрофлоры кишечника, усиления противовоспалительных и иммуностроительных эффектов патогенетической терапии при разных клинических ситуациях, дивертикулярной болезни, СРК, инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, синдроме избыточного бактериального роста и ряде других.

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. 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

ДБ – дисбиоз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
КМБ – кишечная микробиота
КЭБ – кишечный эпителиальный барьер
ЛПС – липополисахарид
МБ – микробиота
МБЦ – микробиоценоз
ПК – подвздошная кишка
СК – слепая кишка

СО – слизистая оболочка
СРК – синдром раздраженного кишечника
ТК – толстая кишка
ЭПС – экзополисахарид
CCL20 – лиганд 20 хемокина C-C motif
DG-ЭПС – экзополисахарид LPDG
LPDG – *Lactobacillus paracasei* DG, *Lactocaseibacillus paracasei* DG
OTUs – микробные операционные таксономические единицы
TJs – межклеточные контакты
TNF-α – фактор некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Doré J, Multon MC, Béhier JM; Participants of Giens XXXII, Round Table No 2. The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Therapie*. 2017;72(1):21-38. DOI:10.1016/j.therap.2016.12.007
- Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. Mend your fences: The epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;4(1):33-46. DOI:10.1016/j.jcmgh.2017.03.007
- Венцловайта Н.Д., Горячева Л.Г., Гончар Н.В., и др. Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):97-105 [Ventslovaite ND, Goriacheva LG, Gonchar NV, et al. Pathogenetic relationship between the condition gut microbiota and liver diseases. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):97-105 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2022-11-2-97-105
- Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(3):1628-43. DOI:10.1016/j.sjbs.2021.10.068
- Ефремова Н.А., Никифорова А.О., Грешнякова В.А. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с хроническим гепатитом С, неалкогольной жировой болезнью печени на различных стадиях заболеваний печени. *Морская медицина*. 2023;9(3):24-39 [Efremova NA, Nikiforova AO, Greshnyakova VA. Changes in the composition of gut microbiota in patients with chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease at different stages of liver disease. *Marine Medicine*. 2023;9(3):24-39 (in Russian)]. DOI:10.22328/2413-5747-2023-9-3-24-39
- Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, Laudisi F. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicine*. 2022;10(2):289. DOI:10.3390/biomedicine10020289
- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):503-12. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Lechuga S, Ivanov AI. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: Quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(7):1183-94. DOI:10.1016/j.bbamcr.2017.03.007
- Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: Pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):379-83. DOI:10.1097/MOG.0b013e32816aa392
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-20; quiz 21-2. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-9. DOI:10.1038/s12276-018-0126-x
- O'Brien MEM. Leaky gut, leaky brain? *Microorganisms*. 2018;6(4):107. DOI:10.3390/microorganisms6040107
- Carloni S, Rescigno M. Unveiling the gut-brain axis: structural and functional analogies between the gut and the choroid plexus vascular and immune barriers. *Semin Immunopathol*. 2022;44(6):869-82. DOI:10.1007/s00281-022-00955-3
- Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:658354. DOI:10.3389/fimmu.2021.658354
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. DOI:10.1371/journal.pbio.1002533
- Masterson D. "Total microbiome company" is bringing microbiome innovation to the masses. 2022. Available at: <https://www.nutraingredients-usa.com/Article/2022/09/08/total-microbiome-company-is-bringing-microbiome-innovation-to-the-masses>. Accessed: 16.12.2023.
- Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1211-9. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00293-5

18. Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):153. DOI:10.1186/s40168-017-0373-4
19. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI:10.3390/microorganisms7010014
20. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: Potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(2):121-31. DOI:10.1038/nrmicro1817
21. Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):402-13. DOI:10.1016/j.tim.2016.02.002
22. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al.; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. DOI:10.1038/nature08821
23. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):186-92. DOI:10.1038/s41587-018-0009-7
24. Zelezniak A, Andrejev S, Ponomarova O, et al. Metabolic dependencies drive species co-occurrence in diverse microbial communities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(20):6449-54. DOI:10.1073/pnas.1421834112
25. Hall CV, Lord A, Betzel R, et al. Co-existence of network architectures supporting the human gut microbiome. *iScience*. 2019;22:380-91. DOI:10.1016/j.isci.2019.11.032
26. Haffner JJ, Katemauswa M, Kagone TS, et al. The core human fecal metabolome. *bioRxiv*. 2021.05.08.442269. DOI:10.1101/2021.05.08.442269
27. Human Microbiome Market Size & Share, by Product (Probiotics, Prebiotics, Diagnostic Tests, Drugs); Disease Type (Infectious Disease, Obesity, Diabetes, Gastrointestinal Diseases, Cancer, Cardiovascular Diseases); Organism Type (Aerobic Organisms, Obligate & Facultative Anaerobes, Genetically Engineered Strains, BSL-2 & Spore-Forming Species); Application (Therapeutics, Diagnostics) – Global Supply & Demand Analysis, Growth Forecasts, Statistics Report 2023–2035. Available at: <https://www.researchnester.com/reports/human-microbiome-market/4062>. Accessed: 16.12.2023.
28. Human Microbiome Market (4th Edition): Focus on Therapeutics, Diagnostics and Fecal Microbiota Therapy: Distribution by Type of Molecule (Small Molecule and Biologic), Type of Product (Probiotic Drugs and Other Drugs), Target Indication, Industry Trends and Global Forecasts, 2022–2035. Available at: <https://www.giiresearch.com/report/root1071905-human-microbiome-market-4th-edition-focus-on.html>. Accessed: 16.12.2023.
29. Balzaretto S, Taverniti V, Guglielmetti S, et al. A novel rhamnase-rich heteropolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates TLR-1 human monocytic cells. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02702-16. DOI:10.1128/AEM.02702-16
30. Radicioni M, Koirala R, Fiore W, et al. Survival of *L. casei* DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCM1572) in the gastrointestinal tract of a healthy paediatric population. *Eur J Nutr*. 2019;58(8):3161-70. DOI:10.1007/s00394-018-1860-5
31. Arioli S, Koirala R, Taverniti V, et al. Quantitative recovery of viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG*) after gastrointestinal passage in healthy adults. *Front Microbiol*. 2018;9:1720. DOI:10.3389/fmicb.2018.01720
32. Altaha BM, Wadi J, Shehabi AA. Detection probiotic's DNA of *Lactobacillus paracasei* in healthy human faeces. *J Pharm Res Int*. 2018;23:44636. DOI:10.9734/JPR/2018/44636
33. Drago L, De Vecchi E, Valli M, Gismondo MR. Colonizzazione intestinale di *Lactobacillus casei* subsp. casei I-1572 CNCM (*L. casei* DG) in volontari sani e in topi germ-free. *Farmaci e Terapia*. 2002;19(1/2):72-6.
34. Ferrario C, Taverniti V, Milani C, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(11):1787-96. DOI:10.3945/jn.114.197723
35. Торшин И.Ю., Громова О.А., Максимов В.А., и др. Анализ штамм-специфичных эффектов лактобацилл *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) и возможность их применения в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2):151-8 [Torshin IYu, Gromova OA, Maksimov VA, et al. Analysis of the strain-specific effects of lactobacilli *L. casei* DG (*L. paracasei* CNCM I-1572) and the possibility of their use in clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2):151-8 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-151-158
36. Taverniti V, Cesari V, Gargari G, et al. Probiotics modulate mouse gut microbiota and influence intestinal immune and serotonergic gene expression in a site-specific fashion. *Front Microbiol*. 2021;12:706135. DOI:10.3389/fmicb.2021.706135
37. Zambori C, Morvay AA, Sala C, et al. Antimicrobial effect of probiotics on bacterial species from dental plaque. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(3):214-21. DOI:10.3855/jidc.6800
38. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(4):604-13. DOI:10.1177/2050640617736478
39. Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., и др. Эффективность и безопасность *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;190(6):57-62 [Khlinov IB, Khlynova RI, Voronova EI, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 and fructooligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62
40. Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: An ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):53. DOI:10.1186/s12876-017-0605-x
41. Turco F, Andreozzi P, Palumbo I, et al. Bacterial stimuli activate nitric oxide colonic mucosal production in diverticular disease. Protective effects of *L. casei* DG* (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(5):715-24. DOI:10.1177/2050640616684398
42. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(4):312-6. DOI:10.1097/01.mcg.0000210092.77296.6d
43. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: Mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):741-51. DOI:10.1111/at.12463
44. Casula E, Pisano MB, Serreli G, et al. Probiotic lactobacilli attenuate oxysterol-induced alteration of intestinal epithelial cell monolayer permeability: Focus on tight junction modulation. *Food Chem Toxicol*. 2023;172:113558. DOI:10.1016/j.fct.2022.113558
45. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., и др. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2022;92(7):920-6 [Topchiiy TB, Ardatskaya MD, Butorova LI, et al. Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):920-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201768
46. Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):277-82 [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):277-82 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201388
47. Пащенко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., и др. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1119-27 [Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1119-27 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202523
48. Salaris C, Scarpa M, Elli M, et al. Lactocaseibacillus paracasei DG enhances the lactoferrin anti-SARS-CoV-2 response in Caco-2 cells. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1961970. DOI:10.1080/19490976.2021.1961970
49. Castagliuolo I, Scarpa M, Brun P, et al. Co-administration of vitamin D₃ and *Lactocaseibacillus paracasei* DG increase 25-hydroxyvitamin D serum levels in mice. *Ann Microbiol*. 2021;71(1):42. DOI:10.1186/s13213-021-01655-3
50. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Доценко С.В., Воронкова В.В. Подготовка пациентов с хроническим эндометритом к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2023;12:152-7 [Karakhalis LYu, Zhigalenko AR, Dotsenko SV, Voronkova VV. Preparation of patients with chronic endometritis for the procedure of assisted reproductive technologies. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;12:152-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.291
51. Cai T, Gallelli L, Cione E, et al. The use of *Lactobacillus casei* DG* prevents symptomatic episodes and reduces the antibiotic use in patients affected by chronic bacterial prostatitis: Results from a phase IV study. *World J Urol*. 2021;39(9):3433-40. DOI:10.1007/s00345-020-03580-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.02.2024



Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов

М.В. Путилина[✉]

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

Аннотация

Боли в нижней части спины встречаются в 10–25% всех случаев алгий. Во время обострения боли мышечный спазм разной степени выраженности отмечают 37–64,7% населения планеты. Проблема терапии боли далека от решения. Больше или равное ее облегчение может быть достигнуто с помощью комбинированной лекарственной терапии, при которой назначают препараты, имеющие разные механизмы действия или сочетающиеся фармакокинетические свойства, благодаря чему достигается синергический эффект. Фиксированные комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксанта (хлорзоксазон 500 мг + ибупрофен 400 мг) составляют основу рациональной терапии, обладая рядом клинико-фармакологических преимуществ.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, мышечный спазм, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксант, ибупрофен, хлорзоксазон, синергический эффект

Для цитирования: Путилина М.В. Фиксированная комбинация нестероидного противовоспалительного препарата и миорелаксанта как основа рациональной терапии болевых синдромов. *Терапевтический архив*. 2024;96(2):176–180. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202583 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes: A review

Marina V. Putilina[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The incidence of pain in the lower back ranges from 10% to 25% of all cases of algia. 37–64.7% of the world's population have muscle spasms of varying severity during an exacerbation of pain. The problem of pain therapy is far from being solved. Achieving greater or equal pain relief can be achieved through combination drug therapy, where drugs have different mechanisms of action or combine pharmacokinetic properties to produce a synergistic effect. Fixed combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and a muscle relaxant (chlorzoxazone 500 mg and ibuprofen 400 mg) are the basis of rational therapy, allowing them to achieve a number of clinical and pharmacological advantages.

Keywords: pain in the lower back, muscle spasm, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxant, ibuprofen, chlorzoxazone, synergistic effect

For citation: Putilina MV. Fixed combination of non-steroidal anti-inflammatory drug and muscle relaxant as the basis for rational therapy of pain syndromes: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):176–180. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202583

Введение

Боли в нижней части спины встречаются в 10–25% всех случаев алгий [1, 2]. У 80% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, вызванную вирусом SARS-CoV-2, появляются ранние (сразу после острой фазы) или поздние (спустя некоторое время) боли в спине [3]. Боль может быть ноцицептивной (от повреждения ткани), невропатической (от повреждения нерва) или ноципластической (от сенсibilизированной нервной системы), однако практически при всех типах присутствует мышечно-тонический болевой синдром. Мышечной болью разной степени выраженности страдают 37–64,7% населения планеты [4]. Мышечно-тонический синдром рефлекторно возникает вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных тканей. При увеличении ее длительности напряженная мышца становится источником боли и потенцирует формирование болевого синдрома. Формируется порочный круг: боль – мышечный спазм (МС) – боль [4], который возникает не только при изолированном

поражении мышц, но и при длительной избыточной или пролонгированной нагрузке на здоровые мышцы. Мышечные ноцицепторы не отвечают на привычные стимулы, такие как слабое местное давление и сокращения в пределах физиологического диапазона, легко возбуждаются интенсивным повреждающим механическим воздействием [4]. Основная цель терапии – борьба с болью и купирование симптомов мышечного напряжения.

Соответственно, перед врачом стоит сложная задача воздействовать на все механизмы боли, включая мышечный компонент. При всей, казалось бы, простоте выполнения поставленной задачи терапия боли – одна из самых сложных проблем в современной медицине, которая, несмотря на многочисленные исследования, далека от решения. Мировой рынок терапевтических средств для лечения боли в 2021 г. составлял 72,41 млрд дол., который по прогнозам в 2022–2030 гг. превысит 105,77 млрд дол., увеличив к 2030 г. среднегодовой рост на 4,3% в течение прогнозируемого периода [5].

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

[✉]Marina V. Putilina. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

В реальной клинической практике игнорируются основные ограничения существующих медикаментозных методов лечения: наличие коморбидных состояний, нуждающихся в коррекции, краткосрочность эффектов лечения при многообразии фенотипических различий боли (острая или хроническая/постоянная боль), локализация, возраст (молодые и пожилые люди), пол [6]. Пациенты регулярно принимают около 1–5 лекарственных средств (ЛС), часто не сочетающихся друг с другом, увеличивая риск полипрагмазии и развития побочных эффектов [7–9]. Следует помнить о том, что существует рациональная полипрагмазия, основанная на клинических доказательствах, полученных в ходе крупных фармакоэпидемиологических исследований. Однако и в приведенном случае полипрагмазию нужно тщательно контролировать на предмет безопасности из-за сохраняющегося высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – «золотой стандарт» терапии боли, включенный во все клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности [9–11]. При значительной пользе (анальгетический, противовоспалительный эффекты) данная группа ЛС имеет ряд побочных эффектов, ограничивающих их назначение. Помимо желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений необходимо учитывать нефротоксичность, другие временные эффекты на водно-электролитный баланс, гастро- и гепатотоксичность. Соответственно, НПВП следует использовать с осторожностью, четко соблюдая режим дозирования, сроки приема и возможной профилактики побочных эффектов [12].

Отдельным вопросом является назначение миорелаксантов при различных типах боли (ноцицептивной, нейропатической, дисфункциональной) [13, 14]. Миорелаксанты являются третьим наиболее часто назначаемым препаратом при болях в пояснице [13, 14]. Миорелаксанты – гетерогенная группа различных по химической структуре и воздействию на молекулярные мишени препаратов [15–17].

Достижение большего или равного облегчения боли может быть достигнуто с помощью комбинированной лекарственной терапии, когда ЛС имеют разные механизмы действия или сочетаются фармакокинетические свойства, благодаря чему достигается аддитивный или синергический эффект лечения [17, 18].

Комбинация двух или более препаратов может обеспечить большее облегчение боли (или равное облегчение боли при более низких дозах каждого препарата в комбинации) по сравнению с приемом каждого препарата по отдельности [18, 19].

Зачастую для получения максимального эффекта требуются высокие дозы НПВП и миорелаксантов, что увеличивает риск возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, способствует резкому снижению/повышению артериального давления (АД), появлению выраженного седативного эффекта, спутанности сознания, головокружения, слабости и нарушения координации, ухудшению когнитивных функций [20]. В то же время правильная с позиции фармакологии комбинация имеет преимущества по сравнению с монопрепаратами, особенно у пожилых пациентов, у которых может быть недостаточный или «извращенный» ответ на отдельное ЛС, особенно при наличии артериальной гипертензии [19]. Таким образом, для преодоления данных ограничений наиболее желателен идеальный комбинированный препарат с фиксированными дозами [21]. Комбинированная лекарственная терапия с позиций доказательной медицины является наиболее рациональной стратегией.

Фиксированные комбинации в терапии боли

В последние годы в арсенале врачей имеется большое количество препаратов комбинированного действия [18]. Фиксированная комбинация ЛС способствует соблюдению режима приема, повышает эффективность и потенциально снижает фармакоэкономическую нагрузку на пациента [21, 22]. *Комбинированный препарат с фиксированной дозой* – это лекарственный препарат, который имеет два или более активных ингредиента, объединенных в одной лекарственной форме [23, 24]. В неврологической практике хорошо известны комбинации НПВП и витаминов, НПВП и парацетамола [25]. Одна из перспективных разработок – фиксированная комбинация НПВП и миорелаксанта. В 2023 г. зарегистрирована фиксированная комбинация миорелаксанта (хлорзоксазон 500 мг) и НПВП (ибупрофен 400 мг) под торговым наименованием Муслаксин® для лечения боли в нижней части спины, связанной с воспалением и МС у взрослых [21].

Ибупрофен хорошо известен как препарат для лечения болевых синдромов [26, 27]. Его эффекты обусловлены ингибирующим действием на циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые участвуют в синтезе простагландинов. Препарат обладает выраженным анальгетическим эффектом с хорошей переносимостью [26–28]. Обезболивающий эффект на 50–60% превосходит действие плацебо. Обычная доза составляет 400–800 мг 3 раза в день. Для достижения значимого обезболивающего эффекта часто необходима доза 1200–2400 мг [29, 30]. Низкие дозы ибупрофена эффективны при заболеваниях, которые обычно лечат безрецептурными препаратами, в то же время неспецифические боли в спине требуют более высокой дозы препарата [31]. Несмотря на наличие выраженного анальгетического и противовоспалительных эффектов, монотерапия ибупрофеном не решает вопрос устранения МС как одного из ведущих механизмов боли [32]. В литературе описаны варианты совместного применения ибупрофена с миорелаксантами [33, 34].

Хлорзоксазон – миорелаксант центрального механизма действия, который обладает собственным умеренным анальгетическим эффектом, уменьшает МС [35]. Препарат обладает следующими фармакологическими эффектами:

- 1) действует в основном на уровне спинного мозга и в подкорковых зонах головного мозга, что приводит к подавлению полисинаптических рефлексов, участвующих в формировании МС;
- 2) стимулирует рецепторы γ -аминомасляной кислоты, блокирует потенциал-зависимые Na^+ и Ca^{2+} каналы;
- 3) уменьшает выброс воспалительных лейкотриенов, фактора некроза опухоли;
- 4) ингибирует выработку гистамина;
- 5) снижает оборот дофамина в стриарном теле.

Преимущества фиксированной комбинации ибупрофена и хлорзоксазона (Муслаксин)

Почти 30% всех ЛС действуют за счет образования ковалентной связи между ингибитором и белком-мишенью [36]. Все эффекты ЛС обеспечиваются взаимодействием со специфическими рецепторами. Для достижения терапевтического эффекта более важным является образование комплекса «лекарство – рецептор», а не само взаимодействие «лекарство – рецептор», т.к. эффект связывания ЛС со своим рецептором прямо пропорционален концентрации комбинации [36]. Благодаря ковалентной связи образуется гораздо более сильное средство связывания с мишенями, формирующееся между лигандом и мишенью, следовательно, достигается более сильное действие при сохранении фармацевтически небольшого размера моле-

кулы. Ковалентная связь является очень прочной и трудно поддается разрыву.

Компоненты Мусласина (фиксированная комбинация) связаны между собой ковалентными связями, обеспечивающими выгодную конформацию отдельных молекул компонентов для лучшего связывания с рецепторами и, следовательно, более выраженного действия. Отличаясь друг от друга по фармакокинетическим свойствам, они обеспечивают синергический (потенцирование/суммирование) эффект. Традиционный термин «синергизм» не всегда полностью соответствует происходящим механизмам внутри комбинации, поэтому целесообразно говорить об использовании понятий «усиление» и «синергизм» как отдельных терминов для супераддитивных эффектов, причем они предоставляют дополнительную фармакодинамическую характеристику комплекса [37].

Ибупрофен и хлорзоксазон являются агонистами, обладают взаимодополняющим действием. Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект (суммирование). **Суммирование эффектов компонентов Мусласина выражается в усилении анальгетического и противовоспалительного действий за счет суммирования разнонаправленных эффектов.**

Синергизм взаимодействия (суммирование) между двумя компонентами Мусласина обусловлен усилением **противовоспалительного действия (ингибирование эффектов ЦОГ-2, интерлейкина-1 β , нуклеарного фактора каппа-би, TLR4, RANKL, матриксных металлопротеиназ, снижение синтеза провоспалительных простагландинов, торможение активности нуклеарного фактора каппа-би/ фактора некроза опухоли α , снижение гомоцистеина, повышение экспрессии супероксиддисмутазы-1 и глутатионпероксидазы) и анальгетическим эффектом** (ингибирование ЦОГ-2), что, вероятно, свидетельствует о потенциальном эндотелиопротективном эффекте [38–40]. Хлорзоксазон, являясь слабым ингибитором ЦОГ-2, может уменьшать выброс воспалительных лейкотриенов, фактор некроза опухоли и скорость каспазного цикла [41]. Хлорзоксазон ингибирует приток кальция и калия в клетку, что приводит к снижению возбуждения нейрона и, следовательно, к мышечной релаксации, т.е. речь идет о собственном слабовыраженном анальгетическом эффекте [41, 42]. Липофильность хлорзоксазона позволяет усиливать центральные эффекты.

Хлорзоксазон реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы и может стимулировать нисходящие антиноцицептивные влияния, воздействуя на серотонинергическую, дофаминергическую и эндоканнабиноидную системы. Снижая возбудимость постсинаптических α -мотонейронов, он влияет на дофаминовые рецепторы [35].

Ибупрофен и хлорзоксазон не вступают в конкурентное взаимодействие. Комбинация существенно повышает анальгетический потенциал без увеличения дозы компонентов, тем самым снижая сроки применения. Прием Мусласина (ибупрофен 400 мг + хлорзоксазон 500 мг) 3 раза в день снижает острую боль в спине к 7-му дню терапии по сравнению с монотерапией ибупрофеном в дозе 400 мг 3 раза в день [21].

Аддитивные эффекты

Если лекарственные вещества проявляют разнонаправленное действие на одни и те же структуры и функции организма, то данную реакцию принято называть аддитивным механизмом. В комбинации Мусласин аддитивность прослеживается в коррекции вазодилатирующих эффектов и снижении риска аллергических реакций.

Хлорзоксазон тормозит дегрануляцию тучных клеток, предотвращая высвобождение гистамина и реагирующего вещества анафилаксии (SRS-A), медиаторов аллергических реакций I типа [43]. НПВП блокируют образование ЦОГ-2, простагландинов E2 и простаглицина, которые обладают вазодилатирующим действием [44, 45]. НПВП, блокируя данный защитный механизм, оказывают прогипертензивное действие, которое особенно проявляется у пациентов, имеющих предрасположенность к повышению АД или гипертоническую болезнь.

Хлорзоксазон способствует снижению тонуса сосудов (прямая вазодилатация), стимулирует синтез простагландинов, ингибирует приток кальция и калия в клетку, действует на центральные нейромедиаторные системы (косвенная вазодилатация). Следовательно, сочетание хлорзоксазона и ибупрофена способствует коррекции тонуса сосудов и выраженности аллергических реакций (аддитивный эффект).

Комбинация Мусласин решает ряд клинико-фармакологических задач:

- 1) достижение сочетаемости по физико-химическим и фармакокинетическим параметрам отдельных ингредиентов;
- 2) сопоставимость и сбалансированность эффектов;
- 3) адекватность дозовых сочетаний различных ингредиентов с учетом индивидуальной чувствительности к ним и длительности курса лечения;
- 4) прогнозируемость возможных побочных эффектов и оценка степени их значимости в процессе лечения (соотношение «риск – польза»).

Заключение

Преимущества фиксированной комбинации НПВП и миорелаксанта в реальной клинической практике многочисленны, в частности к ним относятся:

- получение большего анальгетического и противовоспалительного эффектов, чем при применении любого из препаратов по отдельности;
- устранение МС;
- возможность упрощения схемы приема миорелаксантов при выраженном мышечном компоненте;
- уменьшение побочных эффектов, в том числе влияния на АД.

Следует отметить тот факт, что для включения в схему терапии Мусласина нет необходимости в строгом выделении особых групп пациентов, в то же время повышается актуальность при недостаточном ответе на монотерапию.

Таким образом, на примере препарата Мусласин однозначно можно говорить о рациональности использования фиксированных комбинаций в терапии боли.

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

Disclosure of interest. The author declares that there is no competing interests.

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

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании Др. Реддис Лабораторис. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Dr. Reddy's Laboratories company. During the preparation of the manuscript the author maintained the independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 ЛС – лекарственное средство
 МС – мышечный спазм

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ЦОГ – циклооксигеназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001390
- Buchanan BK, Varacallo M. Sacroiliitis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448141>. Accessed: 12.06.2023.
- Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1263-71. DOI:10.1007/s00296-021-04882-8
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-803. DOI:10.1007/s00586-018-5673-2
- Hales SM, Martin SB, Gu Q. Prevalence of prescription painkiller use among adults: United States, 2015–2018. NCHS Data Brief. 2020;369.
- Vamvakas A, Lawn T, Veronese M, et al. Neurotransmitter receptor densities are associated with changes in regional Cerebral blood flow during clinical ongoing pain. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(17):5235-49. DOI:10.1002/hbm.25999
- Distribution of how often adults in the U.S. used medication in the past month to help them fall or stay asleep as of 2020. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1364381/adult-frequency-used-medication-to-fall-stay-asleep-us-distribution>. Accessed: 12.06.2023.
- Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109-17 [Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):109-17 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120121109
- Meroni R, Piscitelli D, Ravasio C, et al. Evidence for managing chronic low back pain in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. *Disabil Rehabil*. 2021;43(7):1029-43. DOI:10.1080/09638288.2019.1645888
- 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
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. DOI:10.1016/j.bcp.2020.114147
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Возможности индивидуального подхода к выбору нестероидного противовоспалительного препарата для коморбидного пациента с учетом клинико-фармакологических характеристик препарата на примере класса оксикамов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):36-41 [Putilina MV, Teplova NV. Possibilities of individual choice of NSAIDs on the example of the oxamicam class, taking into account clinical and pharmacological characteristics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):36-41 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212207136
- Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245-54. DOI:10.1016/j.pmr.2020.01.005
- Peck J, Urits I, Crane J, et al. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4 Suppl. 1):142-62.
- Fudin J, Raouf M. A Review of Skeletal Muscle Relaxants for Pain Management. *Pract Pain Manag*. 2016;16(5).
- Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;374:n1446. DOI:10.1136/bmj.n1446
- Schoonover J, Rubin SE. Should Muscle Relaxants Be Used as Adjuvants in Patients With Acute Low Back Pain? *Am Fam Physician*. 2022;105(3):221.
- Mathieson S, Kasch R, Maher CG, et al. Combination drug therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6):CD011982. DOI:10.1002/14651858.CD011982.pub2
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):17-22 [Putilina MV, Teplova NV. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):17-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212205117
- Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4(2):101-5. DOI:10.4103/2229-516X.136789
- Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, et al. Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther*. 2019;8(1):121-32. DOI:10.1007/s40122-019-0112-6
- EMA. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en. Accessed: 06.12.2023.
- Godman B, McCabe H, Leong TD. Fixed dose drug combinations – are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Opin Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):1-26. DOI:10.1080/14737167.2020.1734456
- Błaszczak B, Miziak B, Czuczwar P, et al. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Opin Clin Pharmacol*. 2018;11(8):761-71. DOI:10.1080/17512433.2018.1500895
- Raffa RB, Tallarida RJ, Taylor RJr, Pergolizzi JV Jr. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(9):1261-70. DOI:10.1517/14656566.2012.668531
- Rainsford KD. Pharmacology and Toxicology of Ibuprofen. In: *Ibuprofen*. Ed. KD Rainsford. Chichester: Wiley Blackwell, 2015. DOI:10.1002/9781118743614.ch5
- Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155-166. DOI:10.5001/omj.2010.49
- Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(5):626-36. DOI:10.1111/j.2042-7158.2012.01456.x
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991;325(2):87-91. DOI:10.1056/NEJM199107113250203
- Irizarry E, Restivo A, Salama M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen versus ketorolac versus diclofenac for acute, nonradicular low back pain. *Acad Emerg Med*. 2021;28(11):1228-35. DOI:10.1111/acem.14321
- Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):124-8 [Putilina MV. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(9):124-8 (in Russian)].
- Janczura M, Kobus-Moryson M, Sip S, et al. Fixed-Dose Combination of NSAIDs and Spasmolytic Agents in the Treatment of Different

- Types of Pain-A Practical Review. *J Clin Med.* 2021;10(14):3118. DOI:10.3390/jcm10143118
33. Childers MK, Borenstein D, Brown RL, et al. Low-dose cyclobenzaprine versus combination therapy with ibuprofen for acute neck or back pain with muscle spasm: a randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1485-93. DOI:10.1185/030079905X61938
34. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988;16(2):83-91. DOI:10.1177/030006058801600202
35. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, et al. The effect of chlorzoxazone on acute pain after spine surgery. A randomized, blinded trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(8):1152-60. DOI:10.1111/aas.12754
36. Kumalo HM, Bhakat S, Soliman MES. Theory and applications of covalent docking in drug discovery: merits and pitfalls. *Molecules.* 2015;20(2):1984-2000. DOI:10.3390/molecules20021984
37. Wambaugh MA, Denham ST, Ayala M, et al. Synergistic and antagonistic drug interactions in the treatment of systemic fungal infections. *Elife.* 2020;9:e54160. DOI:10.7554/eLife.54160
38. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Plus Metaxalone, Tizanidine, or Baclofen for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):512-20. DOI:10.1016/j.annemergmed.2019.02.017
39. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский Совет.* 2020;(8):54-64 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. On the mechanisms of the synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):54-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-8-54-64
40. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):122-30 [Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):122-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2017117101122-130
41. Alviña K, Khodakhah K. KCa channels as therapeutic targets in episodic ataxia type-2. *J Neurosci.* 2010;30(21):7249-57. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6341-09.2010
42. Al-Ameri LT, Issa SB, Marzook AA, et al. Efficacy of Chlorzoxazone versus Orphenadrine in the management of pain associated with cervical spondylosis. *RMJ.* 2018;43(3):488-90.
43. Chlorzoxazone. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorzoxazone#section=Metabolism-Metabolites>. Accessed: 06.12.2023.
44. Marinina KS, Bezprozvanny IB, Egorova PA. A chlorzoxazone-folic acid combination improves cognitive affective decline in SCA2-58Q mice. *Sci Rep.* 2023;13(1):12588. DOI:10.1038/s41598-023-39331-y
45. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология.* 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):64-72 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-64-72

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

Новые возможности антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

А.И. Тарзиманова[✉], А.Ю. Исаева

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

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма. Согласно современным рекомендациям лечение ФП включает 3 основных направления: «А» – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений, «В» – контроль симптомов аритмии, выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты желудочковых сокращений, «С» – лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска. Стратегия контроля ритма включает проведение кардиоверсии, назначение длительной антиаритмической терапии или выполнение радиочастотной катетерной абляции. Согласно последним рекомендациям 2020 г. для проведения фармакологической кардиоверсии ФП и длительного удержания синусового ритма в настоящее время используются антиаритмические препараты IC и III классов. Выбор конкретного антиаритмического препарата основывается на его безопасности и эффективности. Для контроля частоты желудочковых сокращений используются β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и дигоксин. Результаты современных исследований значительно расширили наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе различных форм ФП. В настоящее время активно ведутся поиски новых лекарственных препаратов, которые позволят на молекулярном уровне предупреждать развитие ФП и ее прогрессирование.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, стратегия лечения

Для цитирования: Тарзиманова А.И., Исаева А.Ю. Новые возможности антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2024;96(2):181–185. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202585

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

New possibilities of antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation: A review

Aida I. Tarzimanova[✉], Alena Iu. Isaeva

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

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder. According to current recommendations, the treatment of AF includes 3 main directions: "A" – the appointment of anticoagulant therapy with an increased risk of thromboembolic complications, "B" – control of arrhythmia symptoms, choice of a strategy for rhythm control or control of ventricular contractions, "C" – treatment of concomitant diseases and correction of risk factors. The rhythm control strategy includes performing cardioversion, prescribing long-term antiarrhythmic therapy, or performing radiofrequency catheter ablation. According to the latest recommendations of 2020, antiarrhythmic drugs of IC and III classes are currently used for pharmacological cardioversion of AF and long-term retention of sinus rhythm. The choice of a specific antiarrhythmic drug is based on its safety and effectiveness. β-Blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers and digoxin are used to control CHS. The results of modern research have significantly expanded our understanding of the molecular mechanisms underlying various forms of AF. Currently, the search for new drugs is actively underway that will allow preventing the development of AF and its progression at the molecular level.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic therapy, treatment strategy

For citation: Tarzimanova AI, Isaeva Alu. New possibilities of antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):181–185. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202585

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма [1]. Подавляющее большинство больных с ФП имеют «вторичную» форму аритмии, возникающую при наличии сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Механизмы аритмогенеза имеют некоторые закономерности развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца.

Хотя ФП и не является непосредственно опасной для жизни аритмией, но ее относят к прогностически неблагоприятным нарушениям ритма из-за значительного увеличения риска сердечно-сосудистой смертности [4]. Рост смертности больных с ФП связан с развитием тромбоэмболических осложнений, причиной которых может быть тромбоз левого предсердия или его ушка. Более 20% ишемических инсультов возникают у пациентов с ФП, при этом одинаково часто при пароксизмальной, постоянной или персистирующей форме аритмии [5].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Исаева Алена Юрьевна – клинический ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-2562-172X

[✉]Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Alena Iu. Isaeva. ORCID: 0009-0002-2562-172X

В последние годы доказано, что существует определенная закономерность при многолетнем течении ФП: от бессимптомных коротких эпизодов аритмии до устойчивой постоянной формы ФП [6–9]. Научные исследования позволяют признать, что прогрессия ФП может ухудшать долгосрочный прогноз и клинический статус пациентов. Замедление прогрессии аритмии следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения ФП [8–10].

Современные принципы лечения ФП

Согласно современным рекомендациям лечение ФП включает 3 основных направления: «А» – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений, «В» – контроль симптомов аритмии, выбор стратегии контроля ритма (СКР) или контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС), «С» – лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска [1, 3].

До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о выборе СКР или контроля ЧЖС в каждом конкретном случае. В исследованиях AFFIRM, RACE, STAF, сравнивающих исходы пациентов при выборе различных стратегий лечения ФП, не выявлено достоверных преимуществ тактики контроля ритма перед контролем ЧЖС [11–13]. Именно поэтому в 2000–2010 гг. большинство кардиологов предпочитали необременительную тактику контроля ЧЖС. Лечение по умолчанию сводилось к первоначальному назначению пульсурежающих препаратов, а СКР назначалась для уменьшения яркой клинической симптоматики аритмии.

Однако значительный рост числа радиочастотных абляций (РЧА) и повышение эффективности сохранения синусового ритма (СР) при проведении данной процедуры заставили медицинское сообщество вновь критично взглянуть на выбор стратегии лечения аритмии у пациентов молодого и среднего возраста.

Одной из наиболее современных работ по сравнению двух стратегий лечения ФП стало исследование EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) [14]. В данном исследовании показано, что СКР при назначении антиаритмических препаратов (ААП) и/или проведении РЧА у пациентов с недавно диагностированной ФП позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стратегией контроля ЧЖС [14].

В исследованиях RECORD-AF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation), CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), крупном международном регистре ESC-EHRA (ESC – European Heart Rhythm Association), EORP-AF (EURObservational Research Programme AF General Long-Term Registry) при многолетнем проспективном наблюдении доказано преимущество СКР в сравнении со стратегией контроля ЧЖС не только в улучшении качества жизни пациентов с ФП, но и снижении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), уменьшении летальных исходов [15–17].

Стратегия контроля ритма

СКР включает проведение кардиоверсии, назначение длительной антиаритмической терапии (ААТ) и/или выполнение РЧА. Согласно последним рекомендациям 2020 г. для проведения фармакологической кардиоверсии ФП в России могут быть использованы пропafenон, амиодарон, Рефралон® и прокаинамид [1]. Высокий класс доказательной базы (класс рекомендаций IA) для медикаментозного восстановления СР имеют только 2 лекарственных препарата (ЛП): пропafenон и амиодарон.

Пропafenон относят к препаратам выбора для купирования пароксизмов ФП у пациентов без тяжелой органической патологии сердца [1, 3]. Механизм действия пропafenона связан с блокадой не только трансмембранных натриевых каналов, но и медленных кальциевых каналов и β -адренорецепторов, что позволяет быстро восстанавливать СР. Для купирования пароксизма ФП пропafenон может применяться в виде внутривенной нагрузочной дозы из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин или в таблетированной форме в дозе 450–600 мг.

Эффективность и безопасность купирования пароксизма ФП при назначении внутривенной нагрузочной дозы пропafenона (Пропанорм®) на догоспитальном этапе была показана в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК [18]. Среднее время восстановления СР при внутривенном введении пропafenона (Пропанорм®) составило 22 мин, что было достоверно меньше, чем при внутривенном введении амиодарона – 110 мин ($p=0,0001$). Тяжелых нежелательных побочных эффектов не наблюдалось.

В исследовании Н. Таһа и соавт. показано, что среднее время восстановления СР при приеме пероральной нагрузочной дозы пропafenона было достоверно меньше, чем при внутривенной инфузии амиодарона у пациентов с пароксизмальной формой ФП [19].

Эффективность пероральной нагрузочной дозы 600 мг пропafenона (Пропанорм®) при купировании пароксизма ФП продемонстрирована в многоцентровом российском исследовании ПРОМЕТЕЙ. Быстрое купирование пароксизма ФП наблюдалось у 83,5% пациентов, принимавших пропafenон (Пропанорм®) [20].

Быстрое восстановление СР после приема пропafenона, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволяют рекомендовать его использование в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом. Данная тактика ведения больных с пароксизмальной формой ФП получила название стратегия «таблетка в кармане». Ее преимущества состоят в быстром и безопасном восстановлении СР и уменьшении стоимости затрат на медицинское обслуживание [1, 3].

Препаратом выбора для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурным поражением сердца является амиодарон, который относится к III классу ААП [1]. Для купирования ФП амиодарон вводится внутривенно, рекомендованная суточная доза может достигать 1200 мг. Быстрого восстановления СР при назначении амиодарона не происходит, так как максимальный эффект препарата развивается через 12–24 ч. Именно поэтому применение амиодарона для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия, поэтому может быть использован в том числе у пациентов с ФП и тяжелой ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) [21].

Назначение прокаинамида имеет низкую доказательную базу (класс рекомендаций – IC). Препарат рекомендован для восстановления СР у пациентов без структурных поражений миокарда. Применение прокаинамида у больных артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ более 14 мм, а также у пациентов с ИБС или ХСН противопоказано в связи с выраженным проаритмогенным действием данного препарата [1].

Рефралон® относится к III классу ААП, обладает высокой эффективностью в купировании пароксизмов ФП, однако с учетом потенциального риска развития проаритмических эффектов Рефралон® может использоваться только

в условиях специализированных палат интенсивного наблюдения с возможностью постоянного мониторинга ЭКГ [22, 23]. В настоящее время нет данных о применении Рефралона® у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при сердечной недостаточности.

Для длительного удержания СР используются ААП IС- и III класса [1, 3]. Выбор конкретного ААП основывается на его безопасности и эффективности.

Среди всех ААП IС-класса большую доказательную базу имеет пропafenон. К менее изученным относят Аллапинин® и Этацизин, что не позволяет в должной мере прогнозировать их безопасность в различных клинических ситуациях и делает их препаратами резерва [24].

Предметом дискуссий остается вопрос о продолжительности ААП при пароксизмальной форме ФП. В многоцентровом популяционном исследовании, включавшем 199 433 больных с впервые выявленной ФП, было показано, что длительное удержание СР при проведении РЧА или длительном приеме ААП достоверно уменьшало показатели смертности. Так, многолетний прием пропafenона снижал смертность больных с ФП на 30% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,50–0,81), флекаинида – на 50% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,48–0,57) [25].

ААП IС-класса обладают прямым мембраностабилизирующим действием на кардиомиоциты, что позволяет предупреждать пароксизмы ФП воспалительного генеза, возникающие за счет термического повреждения предсердной ткани после РЧА. Лучшая клиническая эффективность для профилактики рецидивов ФП после РЧА была подтверждена у пропafenона [26, 27]. В исследовании S. Сау и соавт. пропafenон назначали после РЧА у пациентов со стабильным течением ИБС и сохранной фракцией выброса ЛЖ. Авторы отметили высокую эффективность и безопасность применения пропafenона, серьезных побочных эффектов не наблюдалось [26].

В исследовании «ПРОСТОР» пропafenон (Пропанорм®) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении СР и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Сохранение СР в течение 12 мес оказывало кардиопротективное действие [27].

К препаратам выбора для длительного удержания СР относят соталол, который обладает свойствами блокатора калиевых каналов и β-адреноблокатора [28]. Эффективность соталола в удержании СР у больных с персистирующей формой ФП продемонстрирована в исследовании SAFE-T [29]. Учитывая возможность проаритмогенного действия при длительном приеме соталола, рекомендован мониторинг интервала Q–T, уровня калия в крови и клиренса креатинина. Для стратификации риска проаритмогенных эффектов соталола необходимо учитывать следующие факторы возникновения аритмий: пожилой возраст, женский пол, нарушение функции почек или печени, наличие ИБС, гипокалиемию, случаи внезапной смерти у родственников [3].

Единственным ААП, рекомендованным для удержания СР у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ, является амиодарон [30]. Препарат обладает высокой эффективностью для удержания СР у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, но его длительное применение может быть ограничено из-за опасности возникновения экстракардиальных побочных эффектов: нарушения функции щитовидной железы, легочной токсичности, изменения светочувствительности кожи и др. [31]. В большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата 2-й линии при неэффективности других антиаритмических средств.

Стратегия контроля ЧЖС

Согласно современным рекомендациям у пациентов с ФП целевые значения ЧЖС в состоянии покоя составляют менее 110 ударов в минуту. В настоящее время для контроля ЧЖС используются β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и дигоксин. β-Адреноблокаторы являются препаратами 1-й линии для контроля ЧЖС при ФП. Для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких или бронхиальной астмой показан прием дилтиазема и верапамила. Дигоксин является разумной альтернативой пациентам с ХСН, у которых другие методы лечения неэффективны или противопоказаны [1, 3].

Перспективы создания новых ААП

Открытие клеточных и молекулярных механизмов возникновения ФП определило потенциальные мишени для разработки новых фармакологических методов лечения [32, 33]. Фокус внимания в настоящий момент смещается на разработку ЛП, предупреждающих развитие электрического и структурного ремоделирования предсердий и обладающих способностью уменьшить прогрессирование аритмии.

Разработка новых ААП сталкивается со многими проблемами. Важная роль отводится безопасности ЛП, поскольку почти все доступные в настоящее время препараты обладают проаритмическим потенциалом. Современный ААП для лечения ФП должен обладать высокой предсердной селективностью в сочетании с минимальной экстракардиальной токсичностью.

Известно, что пароксизм ФП возникает вследствие повышения автоматизма предсердной ткани, ранней или поздней постдеполяризации. В кардиомиоцитах при аритмии наблюдается увеличение частоты спонтанных выходов Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, что значительно повышает возбудимость предсердной ткани. Одним из тонких механизмов, влияющих на выход Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, является нарушение регуляции рианодинных каналов (RyR2). В фундаментальных исследованиях показано, что рианодинные каналы также экспрессируются в клетках центральной нервной системы и особенно важны для обучения и памяти [34]. Создание высокоселективных блокаторов рианодинных каналов, направленных на изменение тока ионов Ca²⁺ избирательно в кардиомиоцитах предсердной ткани, может быть перспективным направлением в лечении пациентов с ФП.

Новой мишенью для ААП является ингибирование функции каналов TASK-1, которые участвуют в регулировании потока ионов K⁺ в клетках миокарда. Активация каналов TASK-1 приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и играет важную роль в развитии ФП [35]. Ингибиторы каналов TASK-1 показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях [36], в настоящее время проводятся исследования I фазы клинических испытаний. Их применение значительно повысит безопасность проводимой ААП, так как препараты этой группы обладают высокой селективностью к кардиомиоцитам предсердий.

Доказательство значения мутаций определенных генов в развитии ФП позволяет развивать новое направление лечения – предсердно-специфическую генную терапию. Успешно разработан аденоассоциированный вирусный вектор, который позволяет доставить предсердный натрийуретический пептид (ANP) для специфической стимуляции экспрессии генов в кардиомиоцитах предсердий. Данная разработка была изучена на мышах, активно об-

суждается начало изучения данного метода в клинических испытаниях [37].

Активно обсуждается применение моноклональных антител для удержания СР у пациентов с персистирующей формой ФП. Исследование CONVERT-AF показало тенденцию в снижении частоты рецидивов аритмии при применении канакинумаба у пациентов с персистирующей ФП, которым проведена электрическая кардиоверсия [38]. Необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения влияния препаратов данной группы на течение ФП и доказательства их антиаритмического эффекта.

Заключение

Несмотря на значительные достижения в применении РЧА, медикаментозная ААТ останется основным видом лечения для миллионов пациентов с ФП. Результаты современных исследований значительно расширили наше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе различных форм ФП. В настоящее время активно ведутся поиски новых ЛП, которые позволят на молекулярном уровне предупреждать развитие ФП и ее прогрессирование.

Список сокращений

ААП – антиаритмический препарат
ААТ – антиаритмическая терапия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – лекарственный препарат
ОР – отношение рисков

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.

РЧА – радиочастотная абляция
СКР – стратегия контроля ритма
СР – синусовый ритм
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧЖС – частота желудочковых сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659
3. 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33(1):23-9. DOI:10.1016/j.tcm.2021.12.001
5. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model. *Stroke*. 2016;47(3):895-900. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.012004
6. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):887-93. DOI:10.1016/j.ahj.2012.02.015
7. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-99. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
8. Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(1):23-30. DOI:10.1007/s10840-015-0029-x
9. Im SI, Chun KJ, Park SJ, et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(7):895-902. DOI:10.3346/jkms.2015.30.7.895
10. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1932-48. DOI:10.1016/j.jacc.2022.03.337
11. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JB, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. DOI:10.1056/NEJMoa021328
12. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40. DOI:10.1056/NEJMoa021375
13. Carlsson J, Boos C. Confounding factors in rate versus rhythm control trials in patients with atrial fibrillation: Lessons from the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(2):122-6. DOI:10.1023/a:1027499114087
14. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. DOI:10.1056/NEJMoa2019422
15. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, et al. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: Insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):896-904. DOI:10.1161/HCCQ.0000000000000011

16. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al.; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: The CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(13):1275-85. DOI:10.1001/jama.2019.0692
17. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, et al.; ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Real-world applicability and impact of early rhythm control for European patients with atrial fibrillation: A report from the ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(1):70-84. DOI:10.1007/s00392-021-01914-y
18. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В., и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 [Tarasov AV, Kosykh SA, Bushueva EV, et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.1.190286
19. Taha HS, Youssef G, Omar RM, et al. Efficacy and speed of conversion of early onset atrial fibrillation using oral propafenone versus parenteral amiodarone: A randomized controlled comparative study. *Indian Heart J*. 2022;74(3):212-7. DOI:10.1016/j.ihj.2022.04.006
20. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006;2(1):37-40 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vetluzhsky AV, et al. Propafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with persistent form of auricular fibrillation. "PROMETHEUS" – opened multicenter study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;2(1):37-40 (in Russian)].
21. Тарзиманова А.И., Доцицин В.Л. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2962 [Tarzimanova AI, Doshchitsin VL. Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: current guidelines of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2962 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2962
22. Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70:5-13 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in Russia, niferidil communication I: Electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *Journal of Arrhythmology*. 2012;70:5-13 (in Russian)].
23. Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., и др. Рефралон (ниферидил) – новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический архив*. 2015;1:38-48 [Maikov EB, Yuricheva YuA, Mironov NYu, et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;1:38-48 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587138-48
24. Недоступ А.В., Благова О.В. Этагизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(4):62-8 [Nedostup AV, Blagova OV. Etagizin in the treatment of arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009;2(4):62-8 (in Russian)].
25. Chung SC, Lai A, Lip GYH, et al. Impact of anti-arrhythmic drugs and catheter ablation on the survival of patients with atrial fibrillation: A population study based on 199 433 new-onset atrial fibrillation patients in the UK. *Europace*. 2023;25(2):351-9. DOI:10.1093/eurpace/euac155
26. Cay S, Kara M, Ozcan F, et al. Propafenone use in coronary artery disease patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;65(2):381-9. DOI:10.1007/s10840-022-01186-0
27. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М., и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(4):55-71 [Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Effectiveness and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordaron®) in patients with atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure with intact left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(4):55-71 (in Russian)].
28. Mubarik A, Kerndt CC, Cassagnol M. Sotalol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID:30521253
29. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-72. DOI:10.1056/NEJMoa041705
30. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(8):614-32. DOI:10.1053/euhj.1999.1767
31. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub5
32. Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Emerging antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4096. DOI:10.3390/ijms23084096
33. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: A critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):467-79. DOI:10.1093/cvr/cvv275
34. Bertan F, Wischhof L, Sosulina L, et al. Loss of Ryanodine Receptor 2 impairs neuronal activity-dependent remodeling of dendritic spines and triggers compensatory neuronal hyperexcitability. *Cell Death Differ*. 2020;27(12):3354-73. DOI:10.1038/s41418-020-0584-2
35. Schmidt C, Peyronnet R. Voltage-gated and stretch-activated potassium channels in the human heart. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2018;29(1):36-42. DOI:10.1007/s00399-017-0541-z
36. Wiedmann F, Beyersdorf C, Zhou XB, et al. Treatment of atrial fibrillation with doxapram: TASK-1 potassium channel inhibition as a novel pharmacological strategy. *Cardiovasc Res*. 2022;118(7):1728-41. DOI:10.1093/cvr/cvab177
37. Ni L, Scott L Jr, Campbell HM, et al. Atrial-specific gene delivery using an adeno-associated viral vector. *Circ Res*. 2019;124(2):256-62. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313811
38. Krisai P, Blum S, Schnabel RB, et al. Canakinumab after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: A pilot randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(7):e008197. DOI:10.1161/CIRCEP.119.008197

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

19 декабря 2023 г., Москва, Россия

Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП»

О.М. Драпкина¹, А.И. Мартынов², Г.П. Арутюнов³, И.Г. Бакулин⁴, М.А. Ливзан⁵, И.В. Маев², И.В. Егоров⁶¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;⁶АНО «Институт интегративной семейной терапии», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Представить материалы Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП», проходившего 19 декабря 2023 г. и посвященного обновленной номенклатуре жировой болезни печени (ЖБП), основным вопросам диагностики и лечения заболевания, бремени сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. **Основные положения резолюции.** Рекомендовано принять во внимание последнее обновление номенклатуры ЖБП с целью адаптации ее в клинической практике врачей всех терапевтических специальностей. На фоне высокой распространенности в Российской Федерации сочетания неалкогольной ЖБП (НАЖБП) и алкогольного компонента важно выделять данную подгруппу пациентов. К многочисленным клиническим состояниям, ассоциированным с НАЖБП, относятся сердечно-сосудистые заболевания, предиабет/сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во время сна, саркопеническое ожирение, желчнокаменная болезнь и хроническая болезнь почек. После установления диагноза НАЖБП дальнейшее обследование пациентов должно быть направлено на выявление наличия фиброза с помощью таких неинвазивных методов, как транзитная эластометрия печени, фибротест и расчет индекса фиброза FIB-4. Универсальным препаратом при лечении НАЖБП, точками приложения которого являются снижение окислительного стресса, коррекция сопутствующей утомляемости и астении, можно считать оригинальный адеметионин.

Ключевые слова: НАЖБП, фиброз печени, предиабет/сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во время сна, саркопеническое ожирение, желчнокаменная болезнь, хроническая болезнь почек, адеметионин

Для цитирования: Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Бакулин И.Г., Ливзан М.А., Маев И.В., Егоров И.В. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». Терапевтический архив. 2024;96(2):186–193. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202648

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CONSENSUS

December 19, 2023, Moscow, Russia

Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD"

Oksana M. Drapkina¹, Anatoly I. Martynov², Gregory P. Arutyunov³, Igor G. Bakulin⁴, Maria A. Livzan⁵, Igor V. Maev², Ilya V. Egorov⁶¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russia;⁶Institute of Integrative Family Therapy, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To present the materials of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD," held on December 19, 2023, on the updated nomenclature of fatty liver disease (FLD), its main issues of diagnosis and treatment, the burden of cardiovascular risk in FLD patients. **Executive Summary of the Resolution.** It is recommended that the latest update of the FLD nomenclature be considered for adaptation to the clinical practice of doctors of all therapeutic specialties. Due to the high prevalence of a combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and an alcoholic component in the Russian Federation, it is essential to distinguish this subgroup of patients. Numerous clinical conditions associated with NAFLD include cardiovascular disease, pre-diabetes/type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, obstructive sleep apnea, sarcopenic obesity, cholelithiasis, and chronic kidney disease. Once a diagnosis of NAFLD has been made, further examination of patients should be aimed at detecting the presence of fibrosis using non-invasive methods such as transient liver elastography, FibroTest, and calculation of the FIB-4 fibrosis index. The original ademethionine can be considered a universal drug in treating NAFLD due to reducing oxidative stress and correcting concomitant fatigue and asthenia.

Keywords: NAFLD, liver fibrosis, pre-diabetes/type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, sarcopenic obesity, cholelithiasis, chronic kidney disease, ademethionine

For citation: Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, Bakulin IG, Livzan MA, Maev IV, Egorov IV. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2024;96(2):186–193. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202648

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, проф., ректор
ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6581-7017

✉ Maria A. Livzan. E-mail: mlivzan@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-6581-7017

19 декабря 2023 г. в формате интернет-сессии на Всероссийской образовательной площадке «Интернист» состоялся Форум экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» под председательством академиков РАН, профессоров О.М. Драпкиной и А.И. Мартынова.

В своем приветственном слове О.М. Драпкина обозначила актуальность и высокую социальную значимость проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как мультисистемного заболевания, которое находится на стыке терапии, гастроэнтерологии и кардиологии.

А.И. Мартынов подчеркнул, что на фоне большого количества имеющихся рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП информированность врачей первичного звена о данном заболевании по-прежнему остается недостаточной, а ведение пациентов с НАЖБП часто сводится лишь к пассивному наблюдению или хаотичному назначению препаратов с гепатопротективной активностью.

В рамках Форума экспертов, в соответствии с повесткой заседания, свои доклады по проблеме НАЖБП, актуальные для специалистов амбулаторного звена, представили лидеры мнения страны в области терапии, кардиологии и гастроэнтерологии: академик РАН, профессор О.М. Драпкина, академик РАН, профессор И.В. Маев, член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан, член-корреспондент РАН, профессор Г.П. Арутюнов, профессор И.Г. Бакулин, профессор И.В. Егоров.

Особое внимание эксперты уделили мультисистемности НАЖБП, обновленной номенклатуре заболевания, бремени сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, современным подходам к диагностике и терапии.

В приведенной резолюции отражены ключевые тезисы из докладов экспертов по проблеме НАЖБП, а также представлены основные положения Форума экспертов, принятые по итогам заседания.

Распространенность НАЖБП

В рамках Форума эксперты подчеркнули актуальность проблемы НАЖБП и ее высокую распространенность в популяции. Так, в докладе члена-корреспондента РАН, профессора М.А. Ливзан продемонстрированы данные систематического обзора и метаанализа 245 исследований с

участием более 5 млн человек, согласно которым совокупная глобальная распространенность НАЖБП составляет 29,8% [1]. При этом самая высокая распространенность НАЖБП отмечена в странах Южной (3 исследования, $n=5\,716$) и Северной Америки (4 исследования, $n=18\,236$) – 35,7 и 35,3% соответственно. Анализ тенденций с 1991 по 2019 г. показал, что распространенность НАЖБП увеличилась с 21,9 до 37,3% (годовой рост на 0,7%; $p<0,0001$), при этом в Южной Америке наблюдался самый высокий прирост – 2,7% в год, за ней следует Европа – 1,1% [1]. Интересно, что мужчины страдают НАЖБП значительно чаще, чем женщины [2, 3].

В Российской Федерации данные о распространенности НАЖБП получены из исследований DIREG 1 и DIREG 2, согласно результатам которых частота встречаемости НАЖБП в России не только находится на высоком уровне, но и имеет видимую тенденцию к росту. Так, по результатам исследования DIREG 1, проведенного в 2007 г., распространенность НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики в России составляла 27%, тогда как в 2015 г. согласно DIREG 2 – 37,3% [4]. Эпидемиологию НАЖБП в Российской Федерации также оценивали в ходе многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ-2) [5]. В исследование включен 5161 респондент, из них 2275 (44,1%) – мужчины. Для оценки распространенности НАЖБП использовали индекс ожирения печени (Fatty Liver Index – FLI), рассчитанный по формуле G. Bedogni и соавт. (2006 г.) [6]. Значения индекса $FLI\geq 60$ считали предиктором стеатоза печени (СП). Высокий $FLI\geq 60$ выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин. Значения индекса $FLI\geq 60$ были наиболее распространены среди мужчин, значимо ассоциировались с возрастом, проживанием в сельской местности, курением у женщин и низкой физической активностью у мужчин [5].

Наблюдается увеличение доли смертей от всех связанных с НАЖБП причин с 0,10 до 0,17%. НАЖБП лидирует среди причин трансплантации печени у женщин, а также занимает 2-е место среди причин трансплантации печени в целом. По прогнозам, в 2016–2030 гг. из-за резкого увеличения распространенности метаболических факторов риска

Информация об авторах / Information about the authors

Драпкина Оксана Михайловна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-8430

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-0783-488X

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

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

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе – первый проректор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Егоров Илья Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины АНО ИИСТ. ORCID: 0000-0001-5896-429X

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Anatoly I. Martynov. ORCID: 0000-0002-0783-488X

Gregory P. Arutyunov. ORCID: 0000-0002-6645-2515

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

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

Iliia V. Egorov. ORCID: 0000-0001-5896-429X



Рис. 2. Современная классификация СБП согласно новой международной номенклатуре (адапт. из [27]).

Fig. 2. Modern classification of steatous (or fatty) liver disease according to the new international nomenclature (adapted from [27]).

НАЖБП протекает линейно и выделяют следующие стадии заболевания: СП, стеатогепатит (СГ), фиброз печени (ФП), ЦП, рак печени. Клиническое значение придавалось лишь СГ и ФП [22], а также эффективности терапии, направленной на регресс СГ и ФП [23, 24]. Однако в дальнейшем выявлена связь между прогрессированием НАЖБП и кардиометаболическими рисками, а также возможность нелинейного течения НАЖБП (повышение риска ГЦК уже со стадии СП). Варианты течения НАЖБП представлены на **рис. 1**.

В 2020 г. группой мировых экспертов, включая представителей Американской и Европейской ассоциаций по изучению болезней печени (AASLD и EASLD) и Латиноамериканской ассоциации по изучению печени (ALEN), гепатологов, гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, патологов, специалистов по изучению ожирения и экспертов здравоохранения, предложено заменить определение НАЖБП на более емкий термин – «метаболически ассоциированная ЖБП» (МАЗБП) [25, 26]. Предполагалось, что данный термин подчеркивает не столько отсутствие вклада алкоголя в развитие заболевания, сколько значение нутритивно-метаболических предикторов. Диагноз НАЖБП должен основываться на наличии СП (критерий включения) и 3 критериев исключения: отсутствие систематического/чрезмерного употребления алкоголя, отсутствие вирусной инфекции/аутоиммунного заболевания/других заболеваний печени. Диагностические критерии НАЖБП охватывают не только пациентов с избыточной МТ, но и людей без избыточной МТ и ожирения, а также пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и липидов.

Диагностика МАЗБП, напротив, полностью основана на критериях включения. Если помимо СП у пациента избыточная МТ/ожирение/СД 2 либо больной худой, но имеет признаки метаболического синдрома (наличие 2 из 7 критериев включения), в таких случаях можно заподозрить МАЗБП [25, 26]. Поскольку нет необходимости исключать вирусную инфекцию или аутоиммунное заболевание/заболевание печени, диагноз МАЗБП поставить легче, чем диагноз НАЖБП.

В 2023 г. опубликовано консенсусное заявление по изменению номенклатуры НАЖБП [27]. Для СП любой этиологии предложено использовать зонтичный термин «стеатозная» (или «жировая») болезнь печени (СБП), которая подразделяется на 5 групп:

- 1) МАЗБП;
- 2) СБП, ассоциированная с нарушением метаболизма и чрезмерным употреблением алкоголя (МетАБП);

- 3) алкогольная болезнь печени (АБП);
- 4) СБП другой установленной этиологии;
- 5) криптогенная СБП.

Современная классификация СБП согласно новой международной номенклатуре представлена на **рис. 2**.

Концептуально новым является появление подгруппы МетАБП. Эксперты заострили внимание на сложностях дифференциальной диагностики АБП и НАЖБП.

По данным результатов опроса специалистов первичной медико-санитарной помощи по вопросам диагностики и лечения НАЖБП, которые представила в своем докладе член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан, большинство (40%) врачей из различных регионов России сталкиваются с пациентами, имеющими сочетание НАЖБП и систематическое/избыточное употребление алкоголя в анамнезе. Необходимо отметить, что в анкетировании приняли участие 1172 медицинских работника (90,2% – женщины), среди них 58% – врачи-терапевты, в том числе врачи-терапевты-участковые, 29% – фельдшеры, 13% – врачи общей практики (семейные врачи). В десятку наиболее активных вошли врачи-терапевты из Луганской Народной Республики ($n=174$ человека), Чувашской Республики ($n=148$), Нижегородской области ($n=140$), Забайкальского края ($n=102$), Республики Мордовии ($n=73$), Тульской области ($n=66$), Курской области ($n=57$), Курганской области ($n=42$), Донецкой Народной Республики ($n=37$) и Новосибирской области ($n=35$). Кроме того, 90% респондентов оценивают употребление алкоголя у пациентов, задавая соответствующий вопрос при сборе анамнеза, что существенно снижает достоверность. Лишь 38% специалистов используют в практике опросник RUS-AUDIT с целью определения уровня потребления алкоголя. Более 50% специалистов для дифференциальной диагностики АБП и НАЖБП оценивают у пациента стигмы злоупотребления алкоголем и лабораторные тесты. Диаграммы представлены на **рис. 3**.

В Российской Федерации в 2022 г. опубликованы клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», одобренные Научно-практическим советом Минздрава России, однако в них терминология НАЖБП осталась исходной [28].

Диагностика НАЖБП

Ключевые положения по современным принципам диагностики НАЖБП представлены в докладе члена-корреспондента РАН, профессора М.А. Ливзан, где подчеркивалось, что особенностью НАЖБП является бессимптом-



Рис. 3. Результаты опроса по НАЖБП и употреблению алкоголя, %.

Fig. 3. Results of the survey on non-alcoholic fatty liver disease and alcohol consumption, %.

ное течение заболевания, реже может беспокоить чувство дискомфорта или боль в правом подреберье. В 70% случаев могут присутствовать недомогание, слабость, усталость при отсутствии каких бы то ни было иных жалоб.

Профессор И.В. Егоров обратил внимание на то, что степень выраженности неспецифических симптомов не всегда соответствует тяжести поражения печени. В исследовании J. Newton и соавт. (2008 г.) показано, что выраженность слабости/утомляемости при НАЖБП сравнима с таковой у пациентов с первичным билиарным холангитом [29]. Для того чтобы объективно оценить столь неспецифические симптомы, рекомендовано использовать в клинической практике шкалу оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Визуальную аналоговую шкалу усталости, опросник для оценки качества жизни, шкалу оценки усталости (Fatigue Assessment Scale), шкалу субъективной оценки усталости (Multidimensional Fatigue Inventory) [30]. Озабоченность вызывает тот факт, что у взрослых пациентов с НАЖБП и утомляемостью смертность в 2,3 раза выше, чем без повышенной утомляемости [31, 32].

Принимая во внимание ограниченное время приема, врачу первичного звена необходимо оценить наличие у пациента метаболических нарушений (артериальная гипертензия, СД 2 и др.), антропометрические данные (масса тела, окружность талии), инфицирование гепатотропными вирусами/ВИЧ-инфекцией, прием алкоголя, выраженность симптомов утомляемости. У специалистов первичного звена вызывают сложности определения дальнейшей тактики после установления диагноза НАЖБП. По данным упомянутого ранее опроса врачей первичной медико-санитарной помощи из различных регионов России, для установления диагноза НАЖБП врачи первичного звена в основном используют биохимический анализ крови с определением функциональных печеночных проб, глюкозы, липидов (87%) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (85%), которые большинство из них применяют и для диагностики СГ у пациентов с НАЖБП. В то же время меньшее число специалистов используют в своей практике такие инструменты, как FLI (21%), стеатометрию (16%) и индекс стеатоза St. Большинство специалистов первичного звена не диагностируют фиброз у пациентов с НАЖБП и не используют с данной целью специальные методы исследования, такие как эластометрия печени с применением фиброскана/сдвиговой волны, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография брюшной полости, непрямые биохимические маркеры, патентованные тесты с использованием биохимических маркеров (Fibrotest/Фибромакс/ELF) и биопсийное исследование печени.

Согласно клиническим рекомендациям (КР), после установления диагноза НАЖБП дальнейшее обследование пациента должно быть направлено на выявление на-

личия ФП. В табл. 1 представлены основные диагностические возможности оценки ФП.

Лечение пациентов с НАЖБП

В своем докладе академик РАН, профессор И.В. Маев обозначил, что основными задачами терапии НАЖБП являются коррекция МТ, инсулинорезистентности, окислительного стресса (ОС), нарушений липидного обмена, неспецифических симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Комплексное лечение НАЖБП может включать в себя такие методы, как модификация образа жизни и пищевых привычек, фармакотерапия, бариатрическая хирургия (при морбидном ожирении) [34–36]. К нелекарственным методам лечения НАЖБП относятся применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью снижения МТ. Так, в исследовании L. Glass и соавт. (2015 г.) показано, что снижение МТ на $\geq 10\%$ приводило к регрессу ФП у пациентов с неалкогольным СГ, чего не наблюдалось у лиц, которые снизили МТ на 1–10% (63,2 и 9,1%; $p=0,001$) [37].

По данным представленного членом-корреспондентом РАН, профессором М.А. Ливзан опроса, абсолютное большинство российских врачей-терапевтов дают пациентам с НАЖБП рекомендации по сбалансированному питанию и физической активности.

Согласно действующим КР «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» 2022 г., одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают антиоксиданты и препараты с цитопротективной активностью [28]. Ожидаемыми метаболическими эффектами данных средств в долгосрочной перспективе являются предупреждение развития воспаления и ФП, обратное развитие жировой дистрофии, а в краткосрочной – нормализация активности ферментов цитолиза и холестаза как основных объективных признаков заболевания. Среди гепатопротекторов препаратом выбора для лечения пациентов с НАЖБП является адеметионин [38].

Согласно данным опроса российских врачей по медикаментозному лечению, более 1/2 респондентов назначают адеметионин (53%). Эффективность и безопасность адеметионина подтверждена в целом ряде клинических исследований. В частности, в сравнительном исследовании оценивали влияние оригинального адеметионина в дозе 800 и 1200 мг/сут в сочетании с диетой на динамику лабораторных показателей цитолиза у 84 пациентов с НАЖБП. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) при терапии оригинальным адеметионином 800–1200 мг/сут нормализовались на 10-й день лечения в более чем 80% случаев по сравнению с диетой. Отмечалась более быстрая нормализация АЛТ, АСТ на фоне приема

Таблица 1. Диагностические возможности оценки ФП (адапт. из [33])**Table 1. Diagnostic capabilities for assessing liver fibrosis (adapted from [33])**

Метод	Возможность использования для мониторинга	Преимущества	Ограничения
Биопсия	Используется в клинических исследованиях как «золотой стандарт» для оценки ответа на терапию при НАЖБП	«Золотой стандарт» диагностики СП, СГ, ФП и ЦП	Ложноотрицательные результаты Инвазивный Дорогостоящий Не подходит для рутинного применения
Индекс FIB-4	Показано, что как FIB-4, так и изолированно АЛТ коррелируют с гистологическими изменениями в ответ на лечение при НАЖБП	Доступность Высокая точность в прогнозировании выраженного ФП	Неточный у лиц моложе 35 лет Не подходит для диагностики невыраженного и умеренного ФП
Транзиентная эластометрия печени	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями в некоторых исследованиях	Доступность Высокая точность в прогнозировании выраженного ФП	Не подходит для диагностики невыраженного и умеренного ФП
Фибротест	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями при лечении других сопутствующих заболеваний печени, например гепатита В	Доступность Подходит для диагностики всех стадий ФП Возможна диагностика СП	Низкая диагностическая значимость у лиц с ожирением, выраженным СП, обструкцией желчевыводящих путей, асцитом
Магнитно-резонансная томография	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями в ответ на лечение при НАЖБП	Точность выше, чем у ультразвуковых методов Неинвазивный Применим у лиц с ожирением	Малодоступен Требует времени Дорогостоящий Неинформативен при перегрузке железом и остром воспалении

более высокой дозы оригинального адеметионина (1200 мг против 800 мг). Оригинальный адеметионин в дозе 1200 мг приводил к нормализации АЛТ, АСТ у 86,2% пациентов на 10-й день терапии, а в дозе 800 мг – у 81,5% через 1 мес терапии [39]. Кроме того, показан липид-снижающий эффект адеметионина в дозах 800–1200 мг у пациентов с НАЖБП: через 6 мес отмечалось снижение общего холестерина в среднем на 1,0 ммоль/л [39]. Другими авторами показано, что через 8 нед после терапии адеметионином отмечено снижение уровня общего холестерина и триглицеридов на 1,3 и 0,9 ммоль/л соответственно [40].

Обсервационное проспективное мультицентровое исследование М. Virukalpattigopalratnam и соавт. эффективности оригинального адеметионина у пациентов с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) на фоне НАЖБП показало, что прием адеметионина способствовал сокращению количества дней нетрудоспособности и визитов к врачу и снижал бремя симптомов ВПХ [40]. Мультицентровое наблюдательное исследование 250 пациентов с НАЖБП и проявлениями внутрипеченочного холестаза продемонстрировало, что 6-недельный прием адеметионина сопровождался значимым снижением симптомов ВПХ (желтухи, зуда кожи, лабораторных маркеров холестаза), а также снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [41, 42].

Завершая свой доклад, академик РАН, профессор И.В. Маев еще раз подчеркнул, что унифицированного медикаментозного подхода в лечении НАЖБП, основанного на доказательной базе, не существует. Кроме того, витамин Е, направленный на коррекцию ОС, и пиоглитазон, повышающий чувствительность к инсулину, обладают неблагоприятным профилем безопасности при длительном приеме [40, 41]. В настоящее время единственным фармакотерапевтическим агентом, одновременно снижающим ОС, осу-

ществляющим коррекцию сопутствующей астении и утомляемости, является адеметионин [39, 41, 43]. В последних КР по НАЖБП у взрослых (2022 г.) одним из критериев оценки качества медицинской помощи является назначение лекарственного препарата гепатопротектора [28].

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

- 1) рекомендовано принять во внимание последнее обновление номенклатуры ЖБП с целью адаптации ее в клинической практике врачей всех терапевтических специальностей;
- 2) в Российской Федерации отмечается высокая распространенность сочетания НАЖБП и алкогольного компонента (МетАБП), в связи с чем важно отдельно выделять данную подгруппу пациентов;
- 3) лечение пациентов с НАЖБП включает модификацию образа жизни, пищевых привычек и многокомпонентную фармакотерапию. В частности, адеметионин является одним из наиболее эффективных гепатопротективных препаратов для лечения НАЖБП;
- 4) к многочисленным клиническим состояниям, ассоциированным с НАЖБП, относятся ССЗ, предиабет/СД 2, СПКЯ, СОАС, саркопеническое ожирение, ЖКБ и ХБП;
- 5) дальнейшее обследование пациентов после установления диагноза НАЖБП должно быть направлено на выявление наличия ФП с помощью таких неинвазивных методов, как транзиентная эластометрия печени, фибротесты и расчет индекса FIB-4;
- 6) наиболее универсальным препаратом для лечения НАЖБП, направленным на снижение ОС, коррекцию сопутствующей утомляемости и астении, является оригинальный адеметионин.

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

АБП – алкогольная болезнь печени
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ВПХ – внутripеченочный холестаг
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ДИ – доверительный интервал
 ЖБП – жировая болезнь печени
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 КР – клинические рекомендации
 МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 МетАБП – ассоциированная с нарушением метаболизма и чрезмерным употреблением алкоголя
 МТ – масса тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 ОС – окислительный стресс
 ОШ – отношение шансов
 СБП – «стеатозная» (или «жировая») болезнь печени
 СГ – стеатогепатит
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна
 СП – стеатоз печени
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ФП – фиброз печени
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦП – цирроз печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809-17. e28. DOI:10.1016/j.cgh.2021.12.002
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-61. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 25(6):31-41 (in Russian)].
- Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356 [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3356
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. DOI:10.1186/1471-230X-6-33
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(2):27-35 [Krolevets TS, Livzan MA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(2):27-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211002127
- Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):31-5 [Vakhrushev YaM, Suchkova EV, Lukashevich AP. Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh).* 2020;92(12):31-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200444
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., и др. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;10(170):57-65 [Livzan MA, Gaus V, Nikolaev NA, et al. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;10(170):57-65 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
- Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии. *Терапевтический архив.* 2022;94(10):1155-62 [Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh).* 2022;94(10):1155-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201921
- Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
- Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Гаус О.В., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: случайное или закономерное сочетание? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Gaus OV, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a random or regular combination? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/26583739.2019.3.190489
- Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2389-96. DOI:10.1007/s10620-016-4125-2
- Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8301-11. DOI:10.3748/wjg.v19.i45.8301

15. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest.* 2015;38(8):817-25. DOI:10.1007/s40618-015-0315-6
16. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1279-88. DOI:10.1007/s40618-017-0708-9
17. Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Clin Med.* 2023;12(3):856. DOI:10.3390/jcm12030856
18. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2012;33(10):1190-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehr453
19. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
20. 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
21. Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):938-46. DOI:10.1093/eurjpc/zwab212
22. Павлов Ч., Бакулин И.Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;10:24-8 [Pavlov Ch, Bakulin IG. Non-alcoholic steatohepatitis: clinical features and treatment principles. *Vrach.* 2007;10:24-8 (in Russian)].
23. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015;12(113):57-64 [Bakulin IG, Sandler YuG, Keyan VA, et al. Assessment of hepatic steatosis using a non-invasive method: myth or reality? *Doctor.Ru. Gastroenterology.* 2015;12(113):57-64 (in Russian)].
24. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum.* 2010;12(8):72-6 [Bakulin IG, Sandler YG. Vozmozhnosti primeneniya gepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. *Consilium Medicum.* 2010;12(8):72-6 (in Russian)].
25. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
26. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
27. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
28. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации 2022 г. Режим доступа: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf>. Ссылка активна на 19.02.24 [Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii 2022 g. Available at: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf>. Accessed: 19.02.2024 (in Russian)].
29. Newton JL, Jones DE, Henderson E, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* 2008;57(6):807-13. DOI:10.1136/gut.2007.139303
30. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012;7(1):37-42 [Bikbulatova LF, Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. Fatigue assessment scale (translation into Russian), adaptation and assessment of psychometric properties in inpatient neurology and therapy clinics. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2012;7(1):37-42 (in Russian)].
31. Younossi ZM, Paik JM, Golabi P, et al. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005–2010 and 2017–2018. *Liver Int.* 2022;42(12):2646-61. DOI:10.1111/liv.15437
32. Павлов А.И., Иволгин А.Ф., Катенко С.В., и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):890-6 [Pavlov AI, Ivogin AF, Katenko SV, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(8):890-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200974
33. Jennison E, Byrne CD. Recent advances in NAFLD: current areas of contention. *Fac Rev.* 2023;12:10. DOI:10.12703/r/12-10
34. 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. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24-42 (in Russian)].
35. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017;(7):2-6 [Andreev D, Mayevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Diet of therapy as a priority treatment policy for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach.* 2017;(7):2-6 (in Russian)].
36. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1365-74. DOI:10.1007/s10620-016-4153-y
37. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, et al. Total body weight loss of ≥ 10 % is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):1024-30. DOI:10.1007/s10620-014-3380-3
38. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;1:3-10 [Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Marchenko NV. The use of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;1:3-10 (in Russian)].
39. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol.* 2011;16(4):350-1.
40. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
41. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.Л. Адметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
42. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants (Basel).* 2018;7(1). DOI:10.3390/antiox7010012
43. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. DOI:10.1186/1471-230X-13-140

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. А.А. Остроумов и В.П. Образцов

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзелюк², А.В. Тополянский³

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

На основании анализа литературных и архивных источников авторы пересматривают общепринятое положение о трех основоположниках научной терапевтической клиники в России и предлагают считать ее основателями четырех выдающихся клиницистов второй половины XIX – начала XX в.: С.П. Боткина (Петербург), Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова (Москва) и В.П. Образцова (Киев).

Ключевые слова: основоположники научной терапевтической клиники в России, А.А. Остроумов, В.П. Образцов

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзелюк Е.Н., Тополянский А.В. О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. А.А. Остроумов и В.П. Образцов. Терапевтический архив. 2024;96(2):194–199. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202579

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

About the choice of the path of development of domestic clinical medicine at the turn of the XIX–XX centuries and once again about the founders of scientific therapy in Russia. A.A. Ostroumov and V.P. Obratstov

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk², Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Based on the analysis of literary and archival sources, the authors revise the generally accepted position about three founders of the scientific therapeutic clinic in Russia and propose to consider it to be founded by four outstanding clinicians of the second half of the 19th – early 20th centuries – S.P. Botkin (Petersburg), G.A. Zakharyin and A.A. Ostroumov (Moscow) and V.P. Obratstov (Kyiv).

Keywords: founders of a scientific therapeutic clinic in Russia, A.A. Ostroumov, V.P. Obratstov

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. About the choice of the path of development of domestic clinical medicine at the turn of the XIX–XX centuries and once again about the founders of scientific therapy in Russia. A.A. Ostroumov and V.P. Obratstov. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):194–199. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202579

А.А. Остроумова принято называть одним из основоположников клиники внутренних болезней в России. Рассмотрим аргументы, оправдывающие такую высокую оценку. Как практикующий врач А.А. Остроумов стал московской знаменитостью, но в северной столице практиковал Э.Э. Эйхвальд, в Киеве – Ф.Ф. Меринг,

в Казани – Н.А. Виноградов. Они являлись блестящими диагностами, широко образованными, исключительно популярными врачами: но никто и никогда не называл их основателями отечественной терапевтической клиники. Как педагог А.А. Остроумов сумел создать в Императорском Московском университете (ИМУ) крупную ориги-

нальную клиническую школу, но она все же по своим параметрам уступала школам С.П. Боткина в Петербурге или В.П. Образцова – в Киеве. Как научный работник молодой А.А. Остроумов отметил в 1870-е годы несколькими блестящими исследованиями, выполненными в лаборатории ИМУ под руководством выдающегося фи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Банзелюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4409-6900

✉Egor N. Banzelyuk. E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

зиолога А.И. Бабухина и на кафедре общей патологии и патологической анатомии университета в Бреслау под руководством Ю. Конгейма, знаменитого ученика Р. Вирхова. Эти исследования создали ему серьезное имя в европейской научной медицине, но как физиологу, а не как клиницисту; в дальнейшем клинично-экспериментальные исследования у него отсутствовали. Основополагающая роль А.А. Остроумова – в другом.

От своего учителя Г.А. Захарьина он унаследовал только «генеральское» отношение к сотрудникам (сам он имел чин действительного статского советника, т.е. «штатского генерала»; Г.А. Захарьин и С.П. Боткин дослужились до более высокого чина тайного советника) и детализированный анамнестический метод. «Из всех профессоров того времени Остроумов был, пожалуй, самым большим генералом. Его обходы клиники были всегда очень торжественным шествием. Выговоры ординаторам делались при всей палате в необыкновенно веской форме. После обхода всегда имело место совещание в его кабинете и мы, студенты, когда открывалась дверь в коридор, видели, что там происходит. Остроумов сидел за письменным столом в кресле. Против него на стульях – ассистенты. А ординаторы стояли шеренгой у стены. Им в присутствии директора сидеть не полагалось. Подавать им руку Остроумов начинал только со второго года службы» [1]. Что касается анамнеза: в соответствии с собственными научными интересами он дополнил этот метод столь же детализированным разделом семейного анамнеза [2]. В Москве острили, что у А.А. Остроумова больной «успевает умереть раньше, чем врач доберется не то что до самого больного, а до его двоюродных бабушек».

Во всем остальном – в понимании медицины как области знания, где наука должна превалировать над искусством; в следовании строго научному, а не эмпирическому направлению ее развития; в этических требованиях к профессии врача; в общественно-политических взглядах – А.А. Остроумов выглядел не последователем, не союзником, а прямым оппонентом Г.А. Захарьина. В городской частной практике они считались откровенными конкурентами. Их личные взаимоотношения постепенно приняли неприкрыто враждебный характер. По поводу лечения Г.А. Захарьиним хронического нефрита у императора Александра III (умер в октябре 1894 г.)



Рис. 1. Профессор А.А. Остроумов.

Из собрания Российского музея медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Инв. №РММ КП 267/1.

Fig. 1. Professor Aleksey A. Ostroumov.

From the collection of the Russian Museum of Medicine «Semashko National Research Institute of Public Health» (Moscow, Russia), RMM KP 267/1.

А.А. Остроумов публично бросал своему бывшему учителю обвинения в некомпетентности. Научные школы С.П. Боткина, Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова существовали параллельно, и каждая из них имела свое характерное «лицо». По всем статьям он являлся соперником Г.А. Захарьина, претендуя на роль и славу московского терапевта №1.

В 1890-х годах в новом университетском клиническом городке в Москве на Девичьем поле факультетская и госпитальная терапевтические клиники стояли рядом, и лидерство несомненно перешло к А.А. Остроумову и его госпитальной клинике, которая и в научном, и в лечебном отношении опередила факультетскую клинику Г.А. Захарьина и стала ведущей в России. Клиника А.А. Остроумова пользовалась исключительной популярностью у земских врачей, которых привлекали научно-общественные взгляды, клинический метод и личность ее руководителя: «Остроумовская клиника гремела на всю Россию», – вспоминал Д.А. Бурмин [3]. И московские, и иногородние

врачи стремились поработать здесь хотя бы экстернами. С.П. Боткин уже ушел, и А.А. Остроумов стал властителем дум отечественного врачебного мира. Его популярность росла также в связи с его активной бескомпромиссной общественной позицией. Голос А.А. Остроумова всегда возвышался, если требовалась защита прав студенчества. Его творческий путь оказался очень своеобразен – он как бы поделен на четыре самостоятельных этапа, и на каждом этапе нам раскрывается «новый Остроумов», с другой доминантой творческих интересов; при этом он всегда оставался сверхуспешным врачом, пытливым исследователем, мощной, яркой личностью, властно подчиняющей себе окружающих.

Ординарный профессор ИМУ (1892 г.), действительный статский советник (1894 г.) **Алексей Александрович Остроумов** родился 27 декабря 1844 г. (рис. 1) в Москве в семье настоятеля храма преподобного Пимена Великого в Новых Воротниках.

Окончил Московскую духовную семинарию (бурсу). Вопреки воле отца и лишившись его материальной поддержки, поступил на медицинский факультет ИМУ. По воспоминаниям современников, облик А.А. Остроумова имел от бурсака – длинный черубный сюртук и громовой бас, грубую неотесанность манер и неиссякаемое, но тяжеловатое остроумие. На лекциях А.А. Остроумов шутил: «Если больному на роду написано выздороветь, то ей-Богу, господа, как вы его ни лечите, он все-таки выздоровеет»; или еще: «Несмотря на очень энергичное лечение, больной все-таки остался жив и даже выздоровел».

После окончания университета в 1870 г. по рекомендации Г.А. Захарьина А.А. Остроумова оставили в ИМУ на 2 года «для дальнейшего усовершенствования во врачебных науках и приуготовления к профессорскому званию по кафедре факультетской терапевтической клиники». В 1873 г. ординатор факультетской клиники А.А. Остроумов на кафедре профессора А.И. Бабухина и под его руководством выполнил диссертационную работу на тему «О происхождении первого тона сердца», где классическими экспериментами доказал преимущественно клапанный генез I тона сердца вопреки господствовавшей мышечной теории его происхождения. Защита диссертации прошла блестяще. Совет университета направил молодого перспективного ученого в заграничную научную командировку

для усовершенствования по предмету терапевтической факультетской клиники. Не приходится сомневаться – Г.А. Захарьин делал высокую ставку на дальнейшее сотрудничество с А.А. Остроумовым.

С 1874 г. А.А. Остроумов провел 2 года на стажировке в ведущих зарубежных клиниках и лабораториях. Эти годы вместе с предшествовавшей работой над диссертацией обозначили I этап его творческой биографии, когда он выступил прежде всего как одаренный физиолог-экспериментатор, а не клиницист-лечебник. В 1875 г. он экспериментально установил существование специальных секреторных нервов, регулирующих деятельность потовых желез: по воспоминаниям его ученика Н.А. Кабанова, сам Ю. Конгейм пришел в такой восторг от поставленных А.А. Остроумовым в его лаборатории опытов, что молча расцеловал его. В 1875 г. он выполнил работу «О тимпаническом звуке легких», где иронически высказался о «непризнанных физиках», пытающихся в опытах «со стаканами, пузырьками, всякими сосудами и перепонками» объяснить происхождение звука при перкуссии в проекции легких и описать его различными терминами; в отличие от них он, как и Г.А. Захарьин, старался опираться в первую очередь на клинические данные и говорил: «Лучше хорошая эмпирия, чем плохая теория».

В 1876 г. в исследовании, посвященном иннервации кровеносных сосудов, А.А. Остроумов показал, что в смешанных нервах есть два рода волокон: раздражение одних приводит к сужению, а других – к расширению сосудов. Таким образом, он доказал возможность первичного расширения сосудов и опроверг представления тех физиологов, для которых сосуды – «мертвые эластические трубки». С этого года начался II этап его трудовой биографии: вернувшийся в Москву А.А. Остроумов – частнопрактикующий врач со стремительно растущей популярностью в городе, обусловленной, по многочисленным свидетельствам современников, его диагностическим мастерством и психотерапевтическим даром. Столь же стремительными стали его успехи на научно-общественном поприще. В 1877 г. (когда он работал еще практическим врачом) коллеги избрали его товарищем (заместителем) председателя, а затем и бессменным председателем (до 1889 г.) Московского медицинского общества (с 1895 г. –

Московское терапевтическое общество при ИМУ). Вместе с лидером российских хирургов Н.В. Склифосовским А.А. Остроумов стал одним из организаторов Пироговских съездов врачей России. Объяснение этих удивительных успехов дано в воспоминаниях современников: «Остроумов был человек с очень твердым независимым характером и прямой. В нем с неудержимой силой прорывались и поражали всех с первого знакомства громадный прирожденный ум, ширина умственного кругозора, неприужденность и удивительная свобода полета его мысли, наблюдательность, объективность и пронизательность взглядов, позволявшие ему легко анализировать вещи, почти скрытые от умственного взора большинства людей <...> Его критика была беспощадной <...> Природные дарования резко и ярко выделяли эту личность из толпы современников, и Алексей Александрович быстро сделался знаменитостью Москвы» [4]. Мощный реформаторский ум, обеспечивавший интеллектуальное превосходство, и неудержимый напор прямым путем вели его к лидерству.

На III этапе его трудовой биографии раскрылся педагогический дар А.А. Остроумова. Осенью 1878 г. скончался первый руководитель госпитальной терапии ординарный профессор И.В. Варвинский, после чего на медицинском факультете ИМУ разгорелась нешуточная борьба: конкурировали А.А. Остроумов, выдвинутый Г.А. Захарьиним, В.И. Ельцинский – протжеже декана медицинского факультета А.И. Полунина и К.М. Павлинов, кандидатуру которого неожиданно для всех предложил его друг М.П. Черинов. Но при баллотировке большинством всего в один голос прошел А.А. Остроумов. Попечитель Московского учебного округа такие «нерешительные выборы» не утвердил. Однако требовалось вести занятия со студентами, поэтому по приглашению медицинского факультета и «с согласия попечителя» во 2-м семестре 1878/79 учебного года курс госпитальной терапии читал А.А. Остроумов «в качестве стороннего преподавателя». Только неиссякаемый напор Г.А. Захарьина (включая подробно аргументированное письменное заявление, зачитанное им на Совете университета) заставил Совет в конце концов 23 марта 1879 г. избрать А.А. Остроумова штатным доцентом кафедры госпитальной терапевтической клиники. В 1880 г. он утвержден в звании и

в 1881 г. – в должности сверхштатного экстраординарного профессора и директора клиники, однако ординарным профессором он стал согласно формулярному списку лишь в 1892 г. [5].

Самостоятельную педагогическую деятельность новый руководитель кафедры и клиники госпитальной терапии начинал в трудных условиях: от факультета он имел единственного ординатора, отбирать больных для госпитализации не представлялось возможным. Сестры милосердия отсутствовали, «иногда цифры температуры выставлялись просто <...> "по вдохновению" <...> В качестве аудитории выбрана была ванная, в которой целый год читались лекции» [6]. Отсутствовала лаборатория. Об испытаниях новых лекарственных средств не приходилось и думать. Со свойственными ему исключительной целеустремленностью и энергией, не останавливаясь перед использованием средств от своей частной практики, А.А. Остроумов приступил к созданию приемлемых условий для работы кафедры и организации лаборатории. Но только в новом клиническом городке на Девичьем поле, куда госпитальная терапевтическая клиника переместилась в 1892 г., удалось создать образцовую клинику на 75 коек, располагавшую одной из лучших в Москве водолечебниц, электро- и светолечебными кабинетами; широко применялись также массаж и врачебная гимнастика. Более 20 лет А.А. Остроумов руководил этой кафедрой и клиникой, которая стала одним из центров притяжения для действующих и будущих земских врачей.

Как профессор терапии А.А. Остроумов опубликовал всего несколько работ, посвященных преимущественно патологии почек и врачебной казуистике [7]. Главным его научным вкладом являлись, конечно, его клинические лекции, которые выходили в записях сотрудников и студентов: они наряду с лекциями С.П. Боткина и Г.А. Захарьина сформировали клиническое мышление нескольких поколений русских врачей [8]. Научно-клиническая деятельность А.А. Остроумова характеризовалась общепедагогическим подходом к проблемам медицины (по Д.Д. Плетневу – «введение биологического мышления в клинику»), особым вниманием к вопросам конституции, наследственности и роли среды в происхождении и течении заболеваний и в способности организма компенсировать возникшие нарушения функций и приспособиться к условиям

существования. При господствовавшем в то время представлении, что микроб – причина едва ли не всех болезней, кроме сердечных и почечных, он подчеркивал роль макроорганизма, его конституции, наследственности: «Цель клинического исследования – изучать условия существования человеческого организма в среде, условия приспособления к ней и расстройства». А.А. Остроумов иронизировал: «При описании туберкулеза вы найдете много страниц, посвященных детальному изучению жизни микроба, его формы, особенностей, об организме же, в котором живет этот микроб, две-три строчки мимоходом, как о предмете, не стоящем долгого обсуждения» [9]. Он возмущался стремлением многих немецких профессоров-клиницистов превратить клинику в институт экспериментальной патологии и оценивать все исключительно с точки зрения «собачьей и лягушачьей физиологии и патологии». Физиолог-экспериментатор, сторонник внедрения в клинику методов точных наук, он вместе с тем отстаивал примат клинического угла зрения на проблемы патологии. Он требовал индивидуального подхода к больному, ибо каждый пациент болеет по-своему.

В трактовке патогенеза заболеваний он вслед за С.П. Боткиным развивал функционализм. В разработанном им учении о диагнозе врач должен стремиться не только «назвать» болезнь, но и ответить, по возможности, «почему данный субъект заболел в условиях окружающей его среды, почему болезненное изменение произошло в том, а не в другом органе, почему болезнь приняла то, а не иное течение». Для этого необходимы всестороннее исследование больного, тщательный сбор анамнеза и применение функциональных проб с нагрузкой. В истории болезни он фиксировал не только основной диагноз, но и данные об изменениях во всех органах. По свидетельству С.С. Абрамова, «он писал в диагнозе <...> все по органам, как пишут патологоанатомы. И диагнозы клинический и анатомический обычно совпадали дословно. Если бывало хоть какое-нибудь несоответствие в мелочах, в клинике это считалось скандалом».

Стремясь к этиотропной, научно обоснованной терапии, он вместе с тем предостерегал «от увлечения предвзятой мысли и шаблона специфической терапии», нередко предпочитая клинически проверенный эмпирический метод лекарственного лечения, физиотерапевтические и другие методы общего воздействия на

организм и пунктуальное соблюдение правил гигиены. При этом, по отзывам его учеников, А.А. Остроумов «в неизмеримо большей степени являлся клиницистом-биологом, чем клиницистом-физиологом. Не механизм того или иного патологического процесса как таковой интересовал главным образом Остроумова, а внешние и внутренние условия...» [10]. Если С.П. Боткин с его клинико-экспериментальным подходом ставил акцент на экспериментальном изучении механизмов патогенеза болезни и терапевтических средств, то пристальное внимание А.А. Остроумова привлекали вопросы конституциональных особенностей организма и наследственности; роли среды, в том числе социальной (в его понимании речь шла о роли семьи), в происхождении и течении заболеваний и в способности организма компенсировать нарушенные функции и приспособиться к условиям существования.

Особый интерес А.А. Остроумова к вопросам амбулаторной практики и профилактики болезней связан с его учением о взаимоотношениях организма и среды. В этом учении усматривали истоки «синтеза лечебной и профилактической медицины». Это – очевидное преувеличение: ни о каком переустройстве социальной среды А.А. Остроумов не говорил. В трактовке проблемы приспособляемости организма к условиям среды, в том числе социальной, А.А. Остроумов преувеличивал роль врожденной конституциональной неполноценности («вырождения») и круга болезней, наследуемых, как он говорил, в «готовом виде». Но не будем забывать, что в распоряжении ученого не имелось ни метода генетического анализа, ни методов, разработанных позднее социальной медициной, а только анамнестический метод. Поскольку А.А. Остроумов подчеркивал важность функционального подхода, стремился использовать функциональные пробы с нагрузкой, его относят к пионерам функциональной диагностики в клинике внутренних болезней. Его научное мировоззрение, врачебные взгляды, лечебные приемы усвоили и пропагандировали многочисленные ученики.

Наряду с ближайшими учениками – профессорами Д.А. Бурминым, В.А. Воробьевым, Э.В. Готье-Дюфайе, Н.А. Кабановым, А.П. Ланговым, В.А. Щуровским, составившими его научную школу клинико-биологического направления, взгляды

А.А. Остроумова развивали такие крупные советские клиницисты, как терапевты Д.Д. Плетнев и С.М. Мелких, хирург А.В. Мартынов.

По советскому историко-медицинскому канону научные клинические школы С.П. Боткина, Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова являлись в России самыми влиятельными. Вместе с тем никого из ближайших прямых учеников А.А. Остроумова не избирали по конкурсу профессором ИМУ, они чаще состояли профессорами Высших женских курсов. В то время ходила шутка: «Какая разница между профессором Высших женских курсов и профессором университета? Примерно такая же, как между "милостивым государем" и просто "государем"». В советский период только один представитель школы А.А. Остроумова оказался среди лидеров своей клинической специальности. Это В.А. Воробьев, ставший фтизиатром. По этому показателю школа А.А. Остроумова явно проигрывала и школе В.Д. Шервинского – Л.Е. Голубинина (ИМУ), и школам М.В. Яновского и Н.Я. Чистовича (Военно-медицинская академия) или В.П. Образцова и Ф.Г. Яновского (Университет Св. Владимира в Киеве). Становление клиники внутренних болезней в СССР показало, что именно названные пять школ наряду с «материнской» школой С.П. Боткина сыграли решающую роль в сохранении и развитии традиций отечественной клиники внутренних болезней в советский период.

В 1900 г. А.А. Остроумов вышел в отставку. По свидетельству учеников и мнению историков медицины, ее причиной стало его «недовольство современным строем университетской жизни». Вторым побудительным мотивом и официальной причиной отставки, очевидно, послужило фигурирующее в его прошении «расстроенное здоровье» [11] – он много лет страдал мучительными приступами мигрени и с трудом приходил на работу после бессонных ночей. Вероятно, сыграло свою роль и горькое его разочарование в возможностях лечебной медицины: «Проклятая практика! – вырвалось у него однажды. – Если бы я мог вернуть свою молодость, я заперся бы в лабораторию. Я рожден для кафедры и кабинета. И только там счастлив» [12].

Оставив университет и Москву, он почти 8 лет прожил в своем имении в Сухуми; неохотно занимался врачебной практикой (его звали обычно к самым тяжелым больным, и его визит воспринимался как вестник скорых

похорон) и охотно, энергично – научно-общественной деятельностью. На собранные им пожертвования (20 тыс. руб.), в том числе и его собственные средства (4 тыс. руб.), построили первую в городе больницу; он стал ее попечителем. Рядом с больницей на средства его жены открыли родильный дом. А.А. Остроумов высоко оценивал возможности Сухума как климатической курортной местности («Сухум отличается равномерным климатом, влажным, теплым и совершенно лишенным ветров, что выгодно отличает его от Ниццы <...> при одинаковой температуре лета, Сухум теплее Ялты зимой, весной и осенью») и способствовал созданию здесь города-курорта. Это последний – IV этап его трудовой биографии. Осенью 1907 г. А.А. Остроумов поставил себе роковой диагноз саркомы грудной полости. Он вернулся в Москву, мужественно терпел болезнь и старался не привлекать к себе внимания. Скончался 11 июля 1908 г. Похоронен в некрополе Новодевичьего монастыря. Имя А.А. Остроумова присвоено его клинике в ИМУ (ныне – Сеченовский медицинский университет) и Московской клинической больнице №33. Можно резюмировать: А.А. Остроумов оказал определяющее влияние на мышление отечественных врачей конца XIX – начала XX в., особенно на становление земских врачей. В этом причина его устойчивой прижизненной и посмертной славы, поэтому можно считать его одним из основоположников отечественной терапии.

Полностью разделяя общепринятое представление об основополагающей роли трех названных классиков отечественной терапии XIX в., авторы статьи вместе с тем полагают, что требуется дополнительное обсуждение вопроса о расширении «списка основоположников» до четырех имен и введение в этот список терапевта XX в. Василия Парменовича Образцова (1851–1920); **рис. 2:** его выдающиеся научные заслуги резко поднимают его над другими лидерами терапевтической элиты дореволюционной России [13, 14].

Эти заслуги общеизвестны. Во-первых, в 1880 г., в то время, когда гематология в России еще «лежала в колыбели», В.П. Образцов впервые сформулировал гипотезу о единстве происхождения всех клеточных элементов крови («протолейкоциты суть исходные элементы для всех образований костного мозга» [15]), выступив провозвестником унитарной

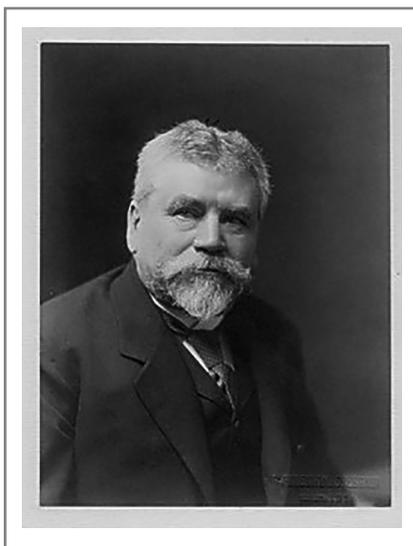


Рис. 2. Профессор В.П. Образцов.

Из собрания Военно-медицинского музея, Санкт-Петербург.

Fig. 2. Professor Vasily P. Obratsov.

From the collection of the Military Medical Museum, Saint Petersburg, Russia.

теории кроветворения, предложенной и разработанной в начале XX в. А.А. Максимовым. Во-вторых, в конце XIX в. В.П. Образцов предложил и в начале XX в. разработал метод глубокой скользящей пальпации живота (методическая пальпация живота по Гленару–Образцову–Гаусману), существенно обогативший возможности пропедевтики в гастроэнтерологии. В-третьих, в 1909 г. в докладе «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца» на I съезде российских терапевтов В.П. Образцов охарактеризовал основные симптомы и ведущие синдромы этого грозного заболевания, указав опорные критерии дифференциальной диагностики тромбоза и неосложненной грудной жабы: так начался новый этап в истории учения об остром инфаркте миокарда, а практикующий врач получил ключи к его диагностике. Разумеется, кроме приведенных достижений В.П. Образцову принадлежало много других крупных научных заслуг. Так, он завершил основную разработку учения о сердечном галопе («крик сердца о помощи»), первым в отечественной литературе выделил энтерит и указал его отличия от колита и т.д. И, наконец, в-четвертых, В.П. Образцов создал одну из самых крупных и успешных терапевтических школ в России (Н.Д. Стражеско, М.М. Губергриц, Л.Б. Бухштаб и др.). Равнознач-

ных научных достижений не имели ни Г.А. Захарьин, ни А.В. Остроумов.

Богатая разнообразными материалами литература XX в., посвященная В.П. Образцову и его клинической школе [16, 17], подчинена жестким правилам советской медицинской историографии и поэтому содержала многочисленные искажения, умолчания и прямые ошибки; только на рубеже XX–XXI вв. появились архивные уточнения, а в XXI в. заново на основе использования первоисточников, методов их критического анализа и сравнительно-исторического воссоздана подлинная биография В.П. Образцова, и его личность приобрела реальные черты. К этой литературе мы и отсылаем читателя [18–21].

Подведем итог: мы полагаем, что представленные в статье материалы дают достаточные основания для признания основоположниками научной клиники внутренних болезней в России четырех выдающихся врачей XIX–XX столетий – С.П. Боткина (Петербург), Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова (Москва) и В.П. Образцова (Киев).

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

ИМУ – Императорский Московский университет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Абрамов С. Московский университет. Под ред. В.Б. Ельашевича, А.А. Кизеветтера и М.М. Новикова. Париж: Современ. зап., 1930; с. 376-81 [Abramov S. Moscovskii universitet. Pod red. VB Elyashevicha, AA Kizevettera i MM Novikov. Parizh: Sovremen. zap., 1930; p. 376-81 (in Russian)].
- Архив клиники проф. Остроумова (1892–1900). Вып. 1-2. М., 1903, 1904 [Arkhirv kliniki prof. Ostroumova (1892–1900). Vyp. 1-2. Moscow, 1903, 1904 (in Russian)].
- Бурмин Д.А. Воспоминания о проф. А.А. Остроумове. *Русская клиника*. 1926;5(24):503-6 [Burmin DA. Vospominaniia o prof. A.A. Ostroumova. *Russkaya klinika*. 1926;5(24):503-6 (in Russian)].
- Воробьев В.А. Алексей Александрович Остроумов. В кн.: Отчет о состоянии и действиях ИМУ за 1908 г. Ч. 1. М., 1909; с. 446-55 [Vorobiov VA. Aleksei Aleksandrovich Ostroumov. V kn.: Otchet o sostoianii i deistviiakh IMU za 1908 g. Ch. 1. Moscow, 1909; p. 446-55 (in Russian)].
- Формулярный список о службе ординарного профессора ИМУ д.с.с. Алексея Остроумова. ЦГА Москвы. Ф. 418. Оп. 487. Д. 294. Лл. 2 об. и 3 об. – 5 об [Formuliarnyi spisok o sluzhbe ordinarnogo professora IMU d.s.s. Alekseia Ostroumova. CGA Moskvu. F. 418. Op. 487. D. 294. Ll. 2 ob and 3 ob. – 5 ob (in Russian)].
- Ланговой А.П. Воспоминания о научной, преподавательской и общественной деятельности проф. А. Остроумова. *Русская клиника*. 1926;5(24):497-502 [Langovoi AP. Vospominaniia o nauchnoi, prepodavatel'skoi i obshchestvennoi deyatelnosti prof. A. Ostroumova. *Russkaia klinika*. 1926;5(24):497-502 (in Russian)].
- Гукасян А.Г. А.А. Остроумов и его клинико-теоретические взгляды. М.: Медгиз; 1950; с. 143-4 [Gukasian AG. AA Ostroumov and ego kliniko-teoreticheskie vzgliady. Moscow: Medgiz; 1950; p. 143-4 (in Russian)].
- Клинические лекции профессора А.А. Остроумова 1893–1894 гг., записанные студентом Шингаревым. М.: Тип. М.Г. Волчанинова, 1895 [Klinicheskie leksii professora AA Ostroumova 1893–1894 gg., zapisannye studentom Shingarevym. Moscow: Tip. MG Volchaninov, 1895 (in Russian)].
- Остроумов А.А. Избранные труды. М.: Медгиз, 1950; с. 171 [Ostroumov AA. Izbrannye trudy. Moscow: Medgiz, 1950; p. 171 (in Russian)].
- Кабанов Н.А. Научное мировоззрение А.А. Остроумова в последние годы его профессорской деятельности. *Русская клиника*. 1926;5(24):507-10 [Kabanov NA. Nauchnoe mirovozzrenie A.A. Ostroumova v poslednie gody ego professorskoi deiatelnosti. *Russkaia klinika*. 1926;5(24):507-10 (in Russian)].
- ЦГА Москвы. Ф. 418. Оп. 69. Ед. хр. 497. Л. 1-10 [CGA Moskvu. F. 418. Op. 69. Ed. hr. 497. L. 1-10 (in Russian)].
- Амфитеатров А.В. Алексей Александрович Остроумов. В кн.: Очерки несвоевременной медицины: рассказы о врачах минувшего. М.: Новый Хронограф, 2019; с. 151-2 [Amfiteatrov AV. Aleksei Aleksandrovich Ostroumov. V kn.: Ocherki nesovremennoi meditsiny: rasskazy o vrachakh minuvshogo. Moscow: Novii Chronograph, 2019; p. 151-2 (in Russian)].
- Бородулин В.И. при уч. Е.Н. Банзелиюка, М.В. Поддубного и А.В. Тополянского. Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах. М.: М-Принт, 2020; с. 170-202 [Borodulin VI pri uch. EN Banzeliuka, MV Poddubnogo i AV Topolianskogo. Klinika vnutrennikh boleznei v Rossiiskoi imperii. Istorii v litsakh. Moscow: M-Print, 2020; p. 170-202 (in Russian)].
- Бородулин В.И. при уч. Е.Н. Банзелиюка, М.В. Поддубного и А.В. Тополянского. Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах. М.: М-Принт; 2021; с. 338-9 [Borodulin VI pri uch. EN Banzeliuka, MV Poddubnogo i AV Topolianskogo. Klinika vnutrennikh boleznei v SSSR. Istorii v litsakh. Moscow: M-Print; 2021; p. 338-9 (in Russian)].
- Образцов В.П. К морфологии образования крови в костном мозгу млекопитающих. Дис. СПб.: тип. Р. Голике, 1880 [Obraztsov VP. K morfologii obrazovaniia krvi v kostnom mozgu mlekopitaiushchikh. Dis. Saint Petersburg: tip. R. Golike, 1880 (in Russian)].
- Стражеско Н.Д., Губергриц М.М., Удинцов Ф.А. Профессор В.П. Образцов. Киев, 1947 [Strazhesko ND, Gubergrits MM, Udintsov FA. Professor V.P. Obraztsov. Kyiv, 1947 (in Russian)].
- Губергриц А.А. В.П. Образцов. М.: Медицина, 1972 [Gubergrits AA. V.P. Obraztsov. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
- Бревнов В.П. Вологодский период жизнедеятельности В.П. Образцова. *Клиническая медицина*. 1969;47(2):143-7 [Brevnov VP. Vologodskii period zhiznedeiatelnosti V.P. Obraztsova. *Klinicheskaya meditsina*. 1969;47(2):143-7 (in Russian)].
- Бородулин В.И., Бревнов В.П., Махмутова Г.Н. К истории создания методов физической диагностики: о приоритете отечественной клиники внутренних болезней в разработке методической пальпации. *Терапевтический архив*. 1992;64(4):112-6 [Borodulin VI, Brevnov VP, Makhmutova GN. On the history of the creation of physical diagnostic methods: on the priority of the domestic clinic of internal diseases in the development of methodological palpation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1992;64(4):112-6 (in Russian)].
- Бородулин В.И., Васильев К.К., Поддубный М.В., Тополянский А.В. К истории отечественной медицины. Василий Парменович Образцов (1851–1920). *История медицины*. 2018;5(1):16-31 [Borodulin VI, Vasiliev KK, Poddubnii MV, Topolianskii AV. K istorii otechestvennoi meditsiny. Vasiliia Parmenovich Obraztsov (1851–1920). *History of Medicine*. 2018;5(1):16-31 (in Russian)]. DOI:10.17720/2409-5583.t5.1.2018.02b
- Бородулин В.И., Васильев К.К., Поддубный М.В., Тополянский А.В. Классик отечественной медицины В.П. Образцов (1851–1920): мифы и быль. М.: Курс, 2018 [Borodulin VI, Vasiliev KK, Poddubny MV, Topolianskii AV. Klassik otechestvennoi meditsiny V.P. Obraztsov (1851–1920): mify i byl. Moscow: Kurs, 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2023



OMNIDOCTOR.RU