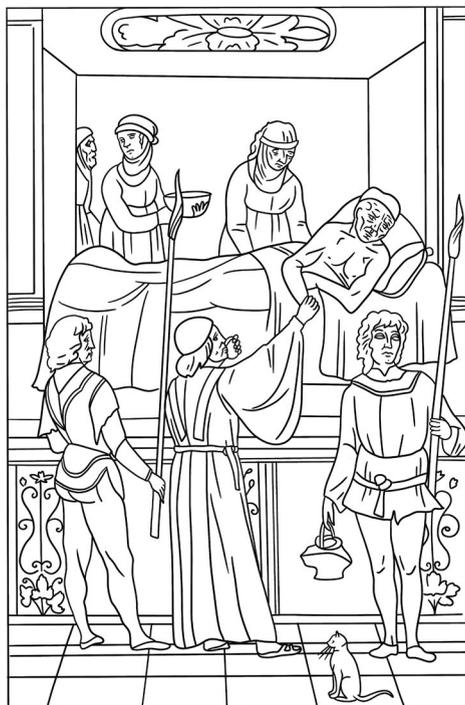


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
2.2025

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

**CONSIILIUM
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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

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: 11.03.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 200 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

2.2025

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.) includ-
ed 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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer 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: 11.03.2025
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 9 200 copies.
Free price

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

2.2025

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, Л.Х. Индейкина, Е.А. Сабельникова, А.В. Леонтьев, А.А. Макарова
Лучевое поражение кишечника

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина
Роль нейрогормональных регуляторных факторов в нарушении моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при хронической дуоденальной недостаточности

А.А. Шиповская, О.П. Дуданова, И.В. Курбатова
Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитоцератин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита

Г.Р. Бикбавова, О.М. Дрпкин, М.А. Ливзан, Н.С. Лисютенко, А.Е. Романюк
Эффекты динапении и избыточной массы тела у пациентов с язвенным колитом

А.А. Лищинская, О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева, Г.А. Дудина, М.Ю. Тимановская, К.К. Носкова, А.И. Парфенов
Профилактика венозных тромбозомболических осложнений у стационарных пациентов с язвенным колитом

С.Н. Мехтиева, О.А. Мехтиева, И.Г. Никитин, С.В. Оковитый, Ч.С. Павлов, А.О. Буверов, М.Ф. Осипенко, С.В. Туркина, Л.Г. Воложанина, Е.В. Белобородова, В.В. Цуканов, В.Г. Морозов, В.А. Ахмедов
Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон»

М.Ю. Тимановская, О.В. Князев, А.И. Парфенов
Результаты немедицинского переключения с оригинального инфликсимаба на его российский биосимиляр у больных язвенным колитом

В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон 
Кардиометаболические и генетические факторы прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени

О.Э. Акчурина, Д.Д. Мухаметова, А.Х. Одинцова, Д.И. Абдулганиева 
Ультразвуковое исследование мышц для диагностики саркопении у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, М.С. Подпорин, С.В. Лямина, А.В. Заборовский, И.Н. Химица, С.В. Черёмушкин, А.С. Багдасарян, Н.В. Черёмушкина, Е.Г. Лобанова, В.Н. Царев, О.В. Зайратьянц
Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве

EDITORIAL ARTICLE

101 Asfold I. Parfenov, Lilia Kh. Indejkina, Elena A. Sabelnikova, Aleksandr V. Leontiev, Alina A. Makarova
Radiation-induced intestinal injury

ORIGINAL ARTICLES

109 Yakov M. Vakhrushev, Marina S. Busygina
The role of neurohormonal regulatory factors in the violation of the motor evacuation function of the duodenum in chronic duodenal insufficiency

115 Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova, Irina V. Kurbatova
Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokeratin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis

121 Galiya R. Bichavova, Oksana M. Drapkina, Maria A. Livzan, Natalia S. Lisyutenko, Alisa E. Romanyuk
Effects of dynapenia and excess body weight in patients with ulcerative colitis

128 Albina A. Lishchinskaya, Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Nina A. Fadeeva, Galina A. Dudina, Maria Yu. Timanovskaya, Karina K. Noskova, Asfold I. Parfenov
Prevention of venous thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis

137 Sabir N. Mekhtiev, Olga A. Mekhtieva, Igor G. Nikitin, Sergey V. Okovityy, Chavdar S. Pavlov, Alexey O. Bueverov, Marina F. Osipenko, Svetlana V. Turkina, Liudmila G. Volozhanina, Ekaterina V. Beloborodova, Vladislav V. Tsukanov, Viacheslav G. Morozov, Vadim A. Akhmedov
Stage I cholelithiasis. Approaches to diagnosis and treatment. Results of the Machaon study

145 Maria Iu. Timanovskaia, Oleg V. Knyazev, Asfold I. Parfenov
Results of non-medical switching from original infliximab to its Russian biosimilar in patients with ulcerative colitis

149 Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson 
Cardiometabolic and genetic factors in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

157 Olga E. Akchurina, Dilyara D. Mukhametova, Alfiya Kh. Odintsova, Diana I. Abdulganieva 
Ultrasound of muscles for the diagnosis of sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases

163 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Aleksei K. Fomenko, Mikhail S. Podporin, Svetlana V. Lyamina, Andrew V. Zaborovsky, Irina N. Khimina, Sergei V. Cheremushkin, Armine S. Bagdasarian, Natalia V. Cheremushkina, Elena G. Lobanova, Victor N. Tsarev, Oleg V. Zayratyants
Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow

Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, Г.Н. Салогуб,
В.А. Безруких, Е.В. Сайфуллина, И.Л. Давыдкин,
С.А. Волкова, Т.В. Шелехова, М.В. Косинова,
Е.В. Васильев, Е.Г. Кириллова, О.Е. Данилова,
Р.К. Хайретдинов, О.А. Маркова, Е.В. Зуев,
А.Ю. Борозинец

Результаты проспективного наблюдательного исследования биоаналога имиглюцерасы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа

ОБЗОРЫ

А.Ю. Гончаренко, Ф.В. Горбовской, Е.А. Каргина,
Н.М. Кондратьева

Терапия синдрома раздраженного кишечника.
Фокус на гиосцина бутилбромид

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

Распространенность и риск мальнутриции у пациентов с хроническим панкреатитом: систематический обзор и метаанализ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.В. Леонтьев, Л.Х. Индейкина, М.А. Данилов,
Е.А. Сабельникова, М.А. Орлюк, К.О. Абрамов,
А.А. Макарова, А.И. Парфенов

Хроническая тонкокишечная непроходимость у пациентки с постлучевой энтеропатией.
Клинический случай

КОНСЕНСУС

Г.В. Лукина, О.В. Князев, Е.А. Белоусова,
Д.И. Абдулганиева, Е.Н. Александрова, И.Г. Бакулин,
О.Ю. Барышева, М.А. Борисова, Б.А. Выкова,
А.А. Годзенко, И.В. Губонина, Т.В. Дубинина,
Т.Н. Жигалова, Е.В. Жилев, А.В. Каграманова,
Т.В. Коротаева, А.В. Кузин, М.А. Ливзан, А.М. Лила,
В.И. Мазуров, Е.Л. Насонов, А.А. Новиков,
М.Ф. Осипенко, А.И. Парфенов, Л.В. Тарасова,
О.В. Хлынова, М.В. Шапина, О.Б. Щукина,
Ш.Ф. Эрдес, А.А. Яковлев

Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов при воспалительных заболеваниях кишечника

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Е.А. Сабельникова, А.В. Каграманова, О.В. Князев,
С.В. Быкова, И.Н. Ручкина

Эволюция энтерологии как науки

169 Elena A. Lukina, Rodion V. Ponomarev,
Galina N. Salogub, Vadim A. Bezrukikh,
Elena V. Saifullina, Igor L. Davydkin, Svetlana A. Volkova,
Tatiana V. Shelekhova, Marina V. Kosinova,
Evgeniy V. Vasiliev, Elena G. Kirillova, Olesya E. Danilova,
Rais K. Khairetdinov, Oksana A. Markova, Eugene V. Zuev,
Anton Iu. Borozinets

Results of a prospective observational study of imiglucerase biosimilar in adults with type I Gaucher disease

REVIEWS

176 Aleksandra Iu. Goncharenko, Fedor V. Gorbovskoi,
Ekaterina A. Kargina, Nadezhda M. Kondrat'eva

Therapy for irritable bowel syndrome: focus on butylbromide hyoscine

185 Dmitry N. Andreev, Alsu R. Khurmatullina,
Yury A. Kucheryavyu, Igor V. Maev

Prevalence and risk of malnutrition in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

CASE REPORTS

193 Aleksandr V. Leontiev, Lilia Kh. Indejkina,
Mikhail A. Danilov, Elena A. Sabelnikova,
Mariia A. Orlyuk, Konstantin O. Abramov,
Alina A. Makarova, Asfold I. Parfenov

Chronic small bowel obstruction in a patient with post-radiation enteropathy. Case report

CONSENSUS

198 Galina V. Lukina, Oleg V. Knyazev, Elena A. Belousova,
Diana I. Abdulganieva, Elena N. Aleksandrova,
Igor G. Bakulin, Olga Iu. Barysheva, Maria A. Borisova,
Bella A. Vykova, Alla A. Godzenko, Irina V. Gubonina,
Tatiana V. Dubinina, Tatiana N. Zhigalova,
Evgeniy V. Zhilyaev, Anna V. Kagramanova,
Tatiana V. Korotaeva, Alexander V. Kuzin,
Maria A. Livzan, Aleksander M. Lila, Vadim I. Mazurov,
Evgeniy L. Nasonov, Alexander A. Novikov,
Marina F. Osipenko, Asfold I. Parfenov, Larisa V. Tarasova,
Olga V. Khlynova, Marina V. Shapina,
Oksana B. Shchukina, Shandor F. Erdes, Aleksei A. Iakovlev

HISTORY OF MEDICINE

214 Elena A. Sabelnikova, Anna V. Kagramanova,
Oleg V. Knyazev, Svetlana V. Bykova, Irina N. Ruchkina

Evolution of enterology as a science

Лучевое поражение кишечника

А.И. Парфенов¹, Л.Х. Индейкина^{✉1,2}, Е.А. Сабельникова^{1,3}, А.В. Леонтьев^{1,4}, А.А. Макарова¹

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;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет “Синергия”», Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются теоретические и клинические вопросы лучевых поражений кишечника, осложняющих лучевую терапию злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза. Многие клинические аспекты данной проблемы остаются неизвестными из-за плохой осведомленности врачей и пациентов. Дальнейшее изучение лучевых поражений кишечника и разработка персонализированных подходов к их профилактике и лечению представляются актуальными направлениями в клинике внутренних болезней.

Ключевые слова: лучевой колит, лучевая энтеропатия, лучевой проктит

Для цитирования: Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Леонтьев А.В., Макарова А.А. Лучевое поражение кишечника. Терапевтический архив. 2025;97(2):101–108. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203116

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Radiation-induced intestinal injury

Asfold I. Parfenov¹, Lilia Kh. Indejkina^{✉1,2}, Elena A. Sabelnikova^{1,3}, Aleksandr V. Leontiev^{1,4}, Alina A. Makarova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴Moscow University for Industry and Finance “Synergy”, Moscow, Russia

Abstract

This article addresses theoretical and clinical aspects of radiation-induced intestinal injuries, which complicate radiation therapy for malignant neoplasms of the abdominal and pelvic organs. Many clinical aspects of this issue remain unknown due to the lack of awareness among doctors and patients. Further study of radiation-induced intestinal injuries and the development of personalized approaches to their prevention and treatment represent a relevant direction in internal medicine.

Keywords: radiation colitis, radiation enteropathy, radiation proctitis

For citation: Parfenov AI, Indejkina LKh, Sabelnikova EA, Leontiev AV, Makarova AA. Radiation-induced intestinal injury. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):101–108. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203116

Введение

По данным проведенных исследований лучевое поражение кишечника (ЛПК) встречается у 3–17% пациентов, перенесших лучевую терапию (ЛТ) по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости, малого таза, мочеполовой системы, простаты, лимфатических узлов и ретроперитонеальных новообразований. Чаше

всего данное осложнение локализовано в прямой кишке, анOPERИАНАЛЬНОЙ области, реже встречается в ободочной и тонкой кишке [1]. Согласно L. Wang и соавт. (2018 г.), из 61% пациентов, перенесших ЛТ, у 75% развивается острое ЛПК прямой кишки, а у 5–20% – хроническое ЛПК [2]. Можно предполагать, что клинические аспекты рассматриваемой проблемы остаются неизвестными из-за плохой ос-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Индейкина Лилия Хасанбековна** – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: l.indeykina@mknc.ru

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

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Леонтьев Александр Владимирович – д-р мед. наук, врач-колопроктолог отд. колопроктологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», доц. каф. хирургических болезней медицинского фак-та НОЧУ ВО «МФПУ “Синергия”»

Макарова Алина Александровна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉ **Lilia Kh. Indejkina.** E-mail: l.indeykina@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3829-3211

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

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

Aleksandr V. Leontiev. ORCID: 0000-0003-3363-6841

Alina A. Makarova. ORCID: 0000-0003-1050-2437

ведомленности врачей и пациентов. Так, В. Gami и соавт. (2003 г.) отметили, что лишь 1/2 пациентов с ЛПК обратились за медицинской помощью [3]. Используемые методы терапии ЛПК недостаточно эффективны: ремиссии достигают 35–65% пациентов, а у 30–80% из них развиваются рецидивы [4]. Соответственно, дальнейшее изучение ЛПК и разработка персонализированных подходов к их профилактике и лечению представляются актуальными направлениями в клинике внутренних болезней.

Определение

Под ЛП понимают функциональные и структурные изменения тканей и органов, попавших в зону облучения. Лучевой энтерит (ЛЭ) встречается несколько чаще, чем радиационный колит, в связи с особенностью эпителиального слоя, однако последний протекает с более выраженной клинической картиной [5].

Для тонкой кишки доза, превышающая лучевую толерантность, в среднем составляет 35 Гр, для толстой кишки – 40–50 Гр. Встречается как поражение отдельного сегмента кишечника, так и их сочетание в толстой и тонкой кишке [5–9].

Формирование ЛПК зависит от суммарной дозы, схем и методик ЛТ, перенесенных операций, возраста, индекса массы тела и сопутствующих заболеваний. Так, через 5 лет после ЛТ у пациентов с сахарным диабетом ЛПК развивается в 1,5 раза чаще: 28% против 17%; $p=0,011$ [10, 11].

Сочетание ЛТ с химиотерапией увеличивает частоту возникновения ЛПК в 3 раза, особенно при раке шейки матки [12–15]. Повышенный риск развития ЛПК отмечен у пациентов старше 60 лет, страдающих желудочно-кишечными расстройствами и сопутствующими заболеваниями соединительной ткани: системной красной волчанкой, склеродермией и ревматоидным артритом [16–18].

Таким образом, риск развития ЛПК зависит не только от применяемых радиотерапевтических методик, но и от сопутствующих хронических заболеваний.

Классификация

В 1985 г. М.С. Бардычев и А.Ф. Цыб предложили классификацию ЛПК, разделив поражения кишечника по времени возникновения, локализации и характеру патологического процесса (табл. 1) [19, 20].

Для оценки степени тяжести ЛПК применяют шкалу LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissues – Subjective, Objective, Management and Analytic), которая основана на анализе жалоб, объективных данных осмотра и результатов инструментальных обследований [21].

В 1970 г. L. Dawis совместно с Радиотерапевтической онкологической группой (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) опубликовали статью, посвященную созданию критериев токсичности и оценки возможных поздних эффектов, связанных с терапией быстрыми нейтронами. В 1980 г. к созданию критериев и оценки отдаленных эффектов ЛТ присоединилась Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) во главе с W. Duncan. Первым перспективным исследованием для использования критериев оценки поздней заболеваемости стал RTOG Protocol 8001. Критерии оценки острой лучевой заболеваемости разработаны в 1985 г. в качестве дополнения к критериям оценки поздних эффектов. В 1992 г. опубликована адаптированная версия критериев токсичности RTOG/EORTC (табл. 2) [22].

Существуют и эндоскопические классификации ЛПК [23, 24]. Так, в основу Венской классификации до-

Таблица 1. Классификация ЛПК

Table 1. Radiation-induced intestinal injuries classification

| Критерий классификации | ЛПК |
|---------------------------------------|-------------------------|
| По срокам | Ранние |
| | Поздние |
| | Ректиты |
| По локализации | Ректосигмоидиты |
| | Энтероколиты |
| | Катаральные |
| По характеру патологического процесса | Эрозивно-десквамативные |
| | Инфильтративно-язвенные |
| Осложненные формы | Некрозы стенки кишки |
| | Ректовагинальные |
| | Ректовезикальные свищи |
| | Рубцовые стенозы кишки |

жено 5 эндоскопических параметров: гиперемия, телеангиоэктазия, язва, стриктура и зона некроза, которые оценивают в баллах (0–5) [25]. В настоящее время отсутствует универсальная классификация, объединяющая клинические и инструментальные параметры оценки характеристики пациентов с ЛПК.

Научно-клиническая группа ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» подробно изучила поздние ЛП прямой кишки и предложила шкалы оценки степени тяжести ректального кровотечения и постлучевого проктита на основе клинических данных и результатов эндоскопических исследований.

В шкалу оценки степени тяжести ректального кровотечения внесены следующие критерии: длина поражения (Д), распространенность поражения по окружности кишки (О), оценка плотности телеангиоэктазий (П), оценка степени тяжести кровотечений (К) – ДОПК. Шкала ДОПК позволяет провести оценку первичного очага поражения, эффективности оперативного вмешательства и показаний к повторному вмешательству в баллах (рис. 1).

Выделены 3 группы пациентов: с легкой (0,3–4 балла), средней (5–7 баллов) и тяжелой (8–9 баллов) степенью тяжести эндоскопических признаков сосудистых изменений прямой кишки.

Для клинической оценки степени тяжести кровотечения авторами предложена следующая оригинальная шкала оценки в баллах: 0–3 – клинически незначимое, 4–6 – легкой степени выраженности, 7–9 – умеренной степени выраженности, 10–12 – клинически значимо выраженное (табл. 3).

Разработанная шкала рекомендована к использованию в клинической работе [26, 27].

Патогенез

Становится все более очевидным, что радиационно-индуцированное повреждение кишечника возникает в результате сложного взаимодействия эпителиального повреждения и изменений в иммунной, нервной и сосудистой системах кишечника.

Генетическая предрасположенность людей к радиочувствительности также вовлечена в патогенез заболевания и продолжает активно изучаться [28].

Таблица 2. Шкала оценки степени выраженности лучевого проктита RTOG/EORTC [22]

Table 2. Scale for assessing the severity of radiation proctitis RTOG/EORTC [22]

| Степень выраженности | Влияние на качество жизни | Клинические проявления |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Не влияет | Без каких-либо симптомов и вмешательств |
| 1 | Легкое и самостоятельно прекращающееся течение | Незначительно выраженная диарея. Частота стула ≤5 раз в день. Выделение небольшого количества слизи или крови. Редкие тенезмы |
| 2 | Управляемое консервативно, не влияющее на образ жизни течение | Умеренная диарея и боли в животе. Частота стула >5 раз в день. Выделение большого количества слизи или периодические кровотечения |
| 3 | Тяжелое, влияющее на качество жизни течение | Стриктура кишки или кровотечение, требующие хирургического вмешательства |
| 4 | Опасное для жизни течение, требующее срочного лечения | Обструкция кишечника, образование свищей, интенсивное кровотечение, требующее госпитализации и срочного хирургического лечения |
| 5 | Смерть | Смертельный исход, непосредственно связанный с проявлениями заболевания |

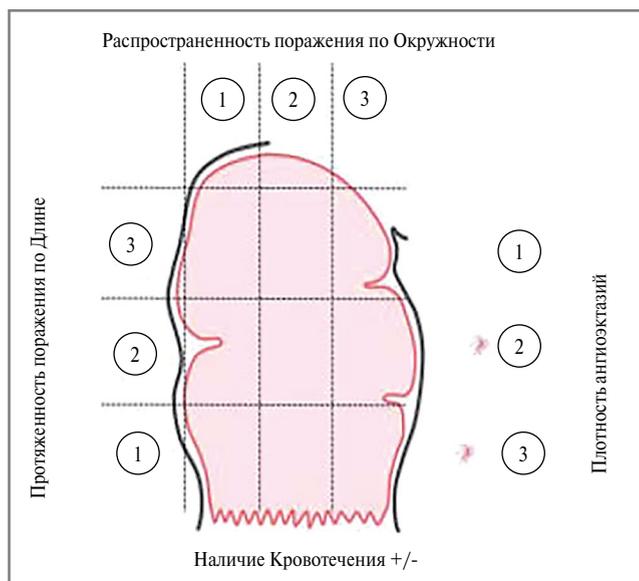


Рис. 1. Шкала ДОПК эндоскопической оценки степени выраженности сосудистых изменений при хроническом лучевом проктите в баллах.

Fig. 1. DOPC scale in points for endoscopic assessment of the severity of vascular changes in chronic radiation proctitis.

Клетки при воздействии ионизирующего излучения подвергаются повреждению окислительным стрессом. Основной субклеточной мишенью является ядерная ДНК [29]. Ядерный хроматин вызывает повреждение ДНК посредством образования меж- и внутрицепочечных поперечных связей, разрывов и мутаций. Плазматическая мембрана также подвергается прямому воздействию, поскольку радиотерапия нарушает жесткость фосфолипидного слоя и электрического градиента. Данные типы повреждений ставят под угрозу целостность клетки [30, 31]. Количество ионизирующего излучения, необходимое для инактивации и гибели клеток, различается в зависимости от опухоли и окружающих ее тканей [29–31].

В патогенезе раннего ЛП ведущими механизмами являются дисфункция эпителиального барьера и воспаление слизистой оболочки (СО) [32]. Через 3 мес и более после ЛТ диагностируют поздние ЛПК, патогенез которых сложен и включает атрофию СО, фиброз кишечной стенки и микрососудистый склероз [33].

После тяжелого острого повреждения может развиваться клиническая картина отсроченного ЛП, что признано

Таблица 3. Шкала клинической оценки выраженности кровотечения (баллы)

Table 3. Scale for the clinical assessment of the bleeding severity (points)

| Параметр | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------|---------|----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Кровь в стуле | Нет | Периодически примесь | Постоянная примесь | Сгустки |
| Гемоглобин, г/л | В норме | Снижение на 20 г/л | Снижение на 21–40 г/л | Снижение более чем на 41 г/л |
| Гемотрансфузии | Нет | СЗП | ЭМ | ЭМ и СЗП |
| Медикаментозная поддержка | Нет | 5-АСК | Препараты железа | Гемостатики |

Примечание. СЗП – свежемороженая плазма, ЭМ – эритроцитарная масса.

R. Bourne и соавт. (1983 г.) [34], а впоследствии L. Peters и соавт. (1988 г.) [35], назвавшими его косвенным поздним эффектом. Последовательно развившиеся клинические симптомы сыграли важную роль, в связи с тем что помогли искоренить старую догму о независимости между ранними и отсроченными лучевыми повреждениями, улучшить понимание патофизиологии и патогенеза отсроченного повреждения нормальных тканей, а также способствовали интерпретации и моделированию радиационных реакций.

В процессе эффективной элиминации опухолевых клеток высокая чувствительность кишечника к радиации вызывает локальный мукозит и дисбиоз кишечника в поле облучения – важном патогенетическом звене ЛПК [36–39].

Абдоминальное облучение вызывает изменение состава микробной флоры и уменьшение ее разнообразия, что проявляется уменьшением полезных видов бактерий – лакто- и бифидобактерий, ослабляет функцию кишечного эпителиального барьера, способствует экспрессии воспалительных маркеров [38–41]. Следовательно, можно предположить, что воздействие на микробиом принесет потенциальную терапевтическую пользу пациентам с ЛПК.

Лучевая диарея имеет мультифакторное происхождение и развивается в связи с развитием мальабсорбции нутриентов, нарушением реабсорбции желчных кислот, развитием синдрома избыточного бактериального роста и энтеропатии с потерей белка [42].

Нарушение аноректальной функции является серьезным осложнением ЛТ органов тазового дна, значимо ухудшающим качество жизни пациентов. Удерживающаяся способность регулируется тоническими сокращениями внутреннего и внешнего анальных сфинктеров. Нарушение анальной функции может быть результатом повреждения нервов таза, включая половой нерв, пояснично-крестцовое сплетение и сплетение Ауэрбаха [43–47].

Химиотерапия и ЛТ в сочетании с хирургическим вмешательством при лечении рака прямой кишки усиливают патофизиологическое нарушение аноректальной функции [47].

Микроскопические изменения СО кишечника

Гистологическое повреждение, нанесенное окружающим здоровым тканям, имеет 3 основные фазы:

I – эпителиальная фаза, которая коррелирует с клиническими симптомами острой фазы;

II – фаза стромальных изменений, начинающихся спустя несколько недель после ЛТ;

III – фаза фиброза.

Характерными гистологическими изменениями острой фазы (фазы I) являются эпителиальный мегануклеоз и значительный эозинофильный инфильтрат с образованием эозинофильных микроабсцессов. Для интерпретации данных морфологических изменений требуется опыт, поскольку они могут напоминать дисплазию. Ядерные и цитоплазматические изменения ранней фазы обычно обратимы [48].

Фаза II характеризуется развитием телеангиоэктазий капилляров и посткапиллярных венул, отложением фибрина, субэндотелиальным отеком и образованием тромботических тромбов.

Фаза III – фиброзно-мезенхимальная, представляет собой прогрессирующее явление, которое следует за сосудистым повреждением. Фиброз собственной пластинки приводит к деформации крипт [30, 49–51]. Гистологическая

картина биоптата пациента с хроническим ЛПК может быть ошибочно принята за воспалительные заболевания кишечника. Для правильной оценки воспалительного процесса необходимо указание на перенесенную ЛТ [52].

Клиника

Основными клиническими проявлениями лучевого проктита являются диарея, болевой синдром и недержание кишечного содержимого.

При поздней радиационной энтеропатии присоединяются клинические симптомы мальабсорбции. Симптомы хронического лучевого проктита и ЛЭ могут усугубляться кровотечением, но при энтерите оно часто бывает более тяжелым. В долгосрочной перспективе у большинства пациентов наблюдаются стойкие или рецидивирующие симптомы энтеропатии [53, 54]. В отличие от ЛЭ пациенты с изолированным повреждением толстой кишки обычно не имеют метаболических нарушений, а их долгосрочный прогноз лучше [55–57].

Клинические проявления могут возникнуть в результате любой из следующих причин: изменения микробиоты, нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, развития дисахаридазной недостаточности, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, а также вследствие появления воспалительных изменений кишечника [53].

Тяжелое ЛПК может быть осложнено кишечной непроходимостью, перфорацией кишечника или образованием свищей [55–59].

Диагностика

Хроническое ЛПК необходимо рассматривать как диагноз исключения. Следует исключить другие воспалительные заболевания кишечника, включая специфические [57–59]. Для этого проводят весь комплекс стандартных обследований, включающих лабораторные методы исследования, инструментальное исследование: рентгенологическую и эндоскопическую оценку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), колоноскопию, ультразвуковую, компьютерную, магнитно-резонансную томографию [10, 11, 60]. С их помощью можно точно определить сегмент поражения кишечника, наличие одиночных или множественных стриктур, визуализировать такие осложнения, как свищи или абсцессы [61–64].

При обсуждении показаний к выполнению капсульной эндоскопии необходимо учитывать высокий риск обтурации в связи с развитием стриктуры тонкой кишки у пациентов с ЛПК [65–67].

Биопсия пораженной кишки у пациентов с ЛПК сопряжена с высоким риском развития кровотечения. У больных лучевым проктитом биопсию выполняют из задней и боковой стенок.

Соответственно, диагностика позднего ЛПК основывается на анализе клиники, анамнеза заболевания и исключении других потенциально возможных заболеваний кишечника.

Лечение

Лечение ЛПК требует мультидисциплинарного подхода. Комплексный подход включает наблюдение, медикаментозное лечение, использование гипербарической оксигенации (ГБО), эндоскопических и хирургических методов.

В настоящее время отсутствует единое мнение относительно стандарта терапевтических подходов к хроническому ЛПК. Прежде всего, необходима коррекция диеты,

т.к. большинство онкологических больных этого профиля имеют отклонения в нутриционном статусе из-за изменения стиля питания, диареи и других нарушений стула, связанных с недержанием кишечного содержимого, возможных эпизодов желудочно-кишечных кровотечений и преодоления проблем с транзитом по ЖКТ при развитии стриктур [68]. Нутритивную заместительную поддержку назначают при клинических проявлениях мальабсорбции или стеноза ЛПК [69, 70].

В зависимости от топографии ЛПК определяют объем лечения. Например, при лечении проктита и проктосигмоидита рекомендуют применять местные формы месалазина в виде свечей и микроклизм, при энтерите – перорально препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Проведенные исследования показали большую эффективность применения перечисленных лекарственных средств при остром ЛПК, в меньшей степени – при хроническом [5, 71].

При кровотечениях из прямой кишки возможно использование формалина, способствующего химическому прижиганию телеангиоэктазий СО кишки [72].

Пациентам с выраженным болевым синдромом, тенезмами или кровотечениями показано использование лечебных клизм с сукральфатом, влияющих на эпителиальные микрососудистые повреждения [73–75].

При ЛПК глюкокортикостероиды используют в монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами (например, с 5-АСК). У пациентов с лучевым проктитом Т.Б. Топчий и соавт. (2019 г.) обнаружили положительный эффект пены будесонида в дозе 2 мг/сут в течение 2–4 нед [76].

М. Demers и соавт. (2014 г.) [77], М. Cui и соавт. (2017 г.) [78] исследовали эффективность использования пробиотиков при лечении пациентов с ЛПК. По их данным применение *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum* способствовало прекращению диареи [77, 78].

В настоящее время ГБО признана эффективным инструментом лечения пациентов с ЛПК [79, 80]. Европейский комитет по гипербарической медицине совместно с RTOG/EORTC в 2001 г. утвердили рекомендации об использовании ГБО при лечении ЛПК [80].

Терапевтическая стратегия при ЛЭ в основном сосредоточена на препаратах, тормозящих ускоренный транзит по ЖКТ, секвестрантах, связывающих желчные кислоты, и антибактериальных средствах, подавляющих избыточный бактериальный рост [5, 56]. Учитывая особую роль микробиома в патогенезе ЛЭ, наряду с коррекцией микрофлоры пробиотиками и антибиотиками находят применение трансплантация фекальной микробиоты [38].

Эндоскопические методы лечения используют при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии. К ним относят эндоскопическое лазерное лечение, радиочастотную абляцию, эндоскопическое ректальное лигирование и другие способы лечения хронических радиационно-индуцированных ректальных повреждений, включая баллонную дилатацию стенозов [81, 82].

Хирургический подход к лечению ЛЭ сопряжен с высоким риском послеоперационных осложнений, около 30% которых требуют проведения повторных хирургических процедур [82].

Учитывая особенности течения ЛП тонкой кишки, может возникать необходимость выполнения расширенных или повторных резекций, что чревато развитием синдрома короткой кишки [83–86]. Из-за развития тяжелого синдрома мальабсорбции 12–50% больным нужно перейти на парентеральное питание [68].

При ЛЭ абсорбция питательных веществ снижается и за счет быстрого транзита по кишечнику и атрофии ворсин СО тонкой кишки, что приводит к нарушению всасывания большой доли аминокислот, углеводов и жиров, витамина В₁₂, желчных кислот и жидкости [87–90].

В настоящее время рассматривают новые потенциальные терапевтические методы коррекции постлучевых изменений на основе доклинических и клинических испытаний. Одним из таких направлений является применение цитопротектора ребамипида, который традиционно используют в клинической практике для лечения язв желудка и хронического атрофического гастрита. В мышинной модели данный препарат способствовал восстановлению барьерной функции кишечника и снижал воспалительную реакцию за счет увеличения пролиферации клеток кишечника и ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, ребамипид может значительно увеличивать количество бокаловидных клеток, ускорять восстановление поврежденных плотных контактов и предотвращать бактериальную транслокацию во время острого лучевого колита [91–93].

Правастатин, который широко используют в клинической практике для снижения уровня холестерина в сыворотке, в исследованиях на экспериментальных животных улучшает эндотелиальную и эпителиальную функцию после облучения. Препарат улучшает у мышей пролиферацию эпителиальных клеток, ингибируя окислительный стресс и воспалительные реакции, вызванные радиацией [94].

Н. Jang и соавт. (2022 г.) обнаружили протективный эффект метформина, заключающийся в улучшении состава и разнообразия кишечной флоры. Количество лактобацилл в кишечнике пациентов, получавших метформин, значительно увеличивалось во время абдоминальной радиотерапии, что отрицательно коррелировало с продолжительностью диареи [95, 96].

Следовательно, анализ литературы подтверждает, что мультидисциплинарный командный подход является наиболее эффективным в организации помощи пациентам с ЛПК.

Профилактика

Основными целями профилактических мер являются ограничение повреждения кишечника в поле облучения, оптимизация соотношения дозы и объема ЛТ. Новые цифровые технологии и методики визуализации, предшествующие терапии, позволяют реконструировать объем опухоли, подлежащей лечению. Например, 3D-конформная ЛТ – метод облучения, основанный на объемном планировании, когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме опухоли [97, 98].

В Кокрановском обзоре, опубликованном в 2018 г., проанализированы профилактические вмешательства, снижающие частоту и тяжесть неблагоприятных желудочно-кишечных эффектов у взрослых, получающих ЛТ первичного рака таза. Анализ 92 клинических исследований с участием более 10 тыс. мужчин и женщин, проходящих ЛТ органов малого таза, показал, что современные методы ЛТ помогают снизить побочные эффекты. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования в данной области [99].

Обсуждается вопрос оптимального использования хирургических методов для минимизации радиационного воздействия на кишечник [32, 100]. ЛП тяжелой степени значимо снижает качество жизни и зачастую приводит к инвалидизации пациентов.

Заключение

Поздние проявления токсического воздействия ЛТ на ЖКТ становятся все более значимыми, т.к. у больных, перенесших облучение таза, повышается общая выживаемость. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития ЛПК, периодах их возникновения и необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при угрозе их появления.

Современное лечение поздних ЛПК осуществляется путем постепенного перехода от медикаментозных методов к эндоскопическим и хирургическим.

Симптомы поздних ЛПК могут проявиться через несколько лет после терапии, поэтому точная диагностика и лечение требуют глубокого понимания сущности патологии и междисциплинарного плана лечения.

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

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
ГБО – гипербарическая оксигенация
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЛПК – лучевое поражение кишечника
ЛТ – лучевая терапия
ЛЭ – лучевой энтерит
СО – слизистая оболочка
Шкала ДЮПК – шкала оценки степени тяжести ректального кровотечения, в которую внесены следующие критерии: длина пораже-

ния (Д), распространенность поражения по окружности кишки (О), оценка плотности телеангиоэктазий (П), оценка степени тяжести кровотечений (К)

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Радиотерапевтическая онкологическая группа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jian W, Danhua Y, Lei Z, Yuhua H. Chronic intestinal radioactive damnification surgery expert consensus (2019 edition). *Chin J Pract Surg.* 2019;33(4):307-11.
- Wang L, Wang J. Chinese consensus on diagnosis and treatment of radiation proctitis (2018). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018;21(12):1321-36 (in Chinese).
- Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):987-94. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01760.x
- Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(3):64-71 [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018;17(3):64-71 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
- Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut.* 2012;61(2):179-92. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300563
- Парфенов А.И. *Энтерология: руководство для врачей.* 2-е изд. М.: МИА, 2009 [Parfenov AI. *Enterologiya: rukovodstvo dlia vrachei.* 2-e izd. Moscow: MIA, 2009 (in Russian)].
- Парфенов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):4-12 [Parfenov AI. Current approaches to the diagnosis and treatment for enteropathies. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2014;86(2):4-12 (in Russian)].
- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis.* 2017;19(2):115-22. DOI:10.1111/codi.13550
- Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020: cancer de la prostate French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer. *Prog Urol.* 2018;28(12S):79-130 (in French). DOI:10.1016/j.purol.2018.08.011
- Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):475-9. DOI:10.1016/s0360-3016(98)00460-x
- Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(4):995-8. DOI:10.1016/s0360-3016(99)00374-0
- Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3651-7. DOI:10.1200/JCO.2002.10.128
- Vale CL, Tierney JF, Davidson SE, et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(7):590-601. DOI:10.1016/j.clon.2010.06.002
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1154-61. DOI:10.1056/NEJM199904153401503
- Huang EY, Sung CC, Ko SF, et al. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):732-9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.03.060
- Kim TG, Park B, Song YG, et al. Patient-related risk factors for late rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: a single-center retrospective study. *Radiat Oncol.* 2022;17(1):30. DOI:10.1186/s13014-022-01998-4
- Yang TJ, Oh JH, Son CH, et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(5-6):129-36.
- Spampinato S, Jensen NBK, Pötter R, et al. Severity and Persistence of Late Gastrointestinal Morbidity in Locally Advanced Cervical Cancer: Lessons Learned From EMBRACE-I and Implications for the Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(3):681-93. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.09.055

19. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985 [Bardychev MS, Tsyb AF. Mestnye lucheveye povrezhdeniia. Moscow: Meditsina, 1985 (in Russian)].
20. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В: Лучевая терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996 [Bardychev MS. Lucheveye povrezhdeniia. In: Luchevaia terapiia zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Pod red. E.S. Kiselevoi. Moscow: Meditsina, 1996 (in Russian)].
21. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1049-91. DOI:10.1016/0360-3016(95)90159-0
22. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. DOI:10.1016/0360-3016(95)00060-C
23. Zinicola R, Rutter MD, Falasco G, et al. Haemorrhagic radiation proctitis: endoscopic severity may be useful to guide therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(5):439-44. DOI:10.1007/s00384-003-0487-y
24. Sherman LF. A reevaluation of the factitial proctitis problem. *Am J Surg.* 1954;88(5):773-9. DOI:10.1016/0002-9610(54)90274-3
25. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiation Oncol.* 2000;54(1):11-9. DOI:10.1016/s0167-8140(99)00173-5
26. Гришина Е.А., Леонтьев А.В., Шишин К.В., Данилов М.А. Методы лечения пациентов с хроническим лучевым проктитом при помощи эндоскопических технологий. *Хирургическая практика.* 2023;8(3):6-18 [Grishina EA, Leontev AV, Shishin KV, Danilov MA. Methods of endoscopic treatment of chronic radiation proctitis. *Surgical Practice (Russia).* 2023;8(3):6-18 (in Russian)]. DOI:10.38181/2223-2427-2023-3-1
27. Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Шишин К.В., и др. Применение эндоскопической радиочастотной абляции в лечении хронического лучевого проктита: опыт МКНЦ им. А.С. Логинова. *Эндоскопическая хирургия.* 2022;28(1):20-5 [Leontiev AV, Grishina EA, Shishin KV, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis treatment: Loginov Moscow Clinical Scientific Center experience. *Endoscopic Surgery.* 2022;28(1):20-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20222801120
28. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome Med.* 2011;3(8):52. DOI:10.1186/gm268
29. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(11):279-88. DOI:10.4240/wjgs.v7.i11.279
30. Haboubi NY, El-Zammar O, O'Dwyer ST, James RJ. Radiation bowel disease: pathogenesis and management. *Colorectal Dis.* 2000;2(6):322-9. DOI:10.1046/j.1463-1318.2000.00184.x
31. Methetraitrait C, Slack FJ. MicroRNAs in the ionizing radiation response and in radiotherapy. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23(1):12-9. DOI:10.1016/j.gde.2013.01.002
32. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev NJ. Radiation enteropathy – pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):470-9. DOI:10.1038/nrgastro.2014.46
33. Husebye E, Hauer-Jensen M, Kjørstad K, Skar V. Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine. *Dig Dis Sci.* 1994;39(11):2341-9. DOI:10.1007/BF02087648
34. Bourne RG, Kearsley JH, Grove WD, Roberts SJ. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9(10):1445-50. DOI:10.1016/0360-3016(83)90316-4
35. Peters LJ, Ang KK, Thames HD Jr. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. *Acta Oncol.* 1988;27(2):185-94. DOI:10.3109/02841868809090339
36. Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. *Mol Oncol.* 2020;14(7):1538-54. DOI:10.1002/1878-0261.12750
37. Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis – is there any proven therapy? a short review. *Z Gastroenterol.* 2008;46(5):441-8. DOI:10.1055/s-2008-1027150
38. Ren H, Wu Q, Sun Z, et al. Research progress and treatment of radiation enteritis and gut microbiota. *Radiat Oncol J.* 2023;41(2):61-8. DOI:10.3857/roj.2023.00346
39. Jiang HH, Li XF, Wang JL. Relationship between chronic radiation enteritis of cervical cancer and gut microbiota. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;55(4):619-24 (in Chinese). DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2023.04.008
40. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018;555(7695):210-1. DOI:10.1038/nature25973
41. Shaw L, Ribeiro ALR, Levine AP, et al. The Human Salivary Microbiome Is Shaped by Shared Environment Rather than Genetics: Evidence from a Large Family of Closely Related Individuals. *mBio.* 2017;8(5). DOI:10.1128/mBio.01237-17
42. Loge L, Florescu C, Alves A, Menahem B. Radiation enteritis: Diagnostic and therapeutic issues. *J Visc Surg.* 2020;157(6):475-85. DOI:10.1016/j.jvisurg.2020.08.012
43. Haboubi N. Pathology and pathogenesis of radiation bowel disease: histopathological appraisal in the clinical setting. *EMJ Gastroenterol.* 2018;7(1):113-9. DOI:10.33590/emjgastroenterol/10312870
44. Bondeven P, Emmertsen KJ, Laurberg S, Pedersen BG. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(11):1493-9. DOI:10.1016/j.ejso.2015.07.003
45. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):1130-9. DOI:10.1111/codi.12244
46. Kuku S, Fragkos C, McCormack M, Forbes A. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1504-12. DOI:10.1038/bjc.2013.491
47. Putta S, Andreyev HJ. Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(6):469-77. DOI:10.1016/j.clon.2005.02.008
48. Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(10):1140-4.
49. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:917941. DOI:10.1155/2011/917941
50. Berthrong M, Fajardo LF. Radiation injury in surgical pathology. Part II. Alimentary tract. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(2):153-78. DOI:10.1097/0000478-198103000-00006
51. Larsen A, Björge B, Klemetsen B, et al. Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy. *Acta Oncol.* 2007;46(5):639-50. DOI:10.1080/02841860601099241
52. Haboubi NY, Kaftan SM, Schofield PF. Radiation colitis is another mimic of chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 1992;45(3):272. DOI:10.1136/jcp.45.3.272-a
53. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):1007-17. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70341-8
54. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2013;3-4:18-24 [Burkovskaia VA. Radiatsionnye (lucheveye) porazheniia kishchnika. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2013;3-4:18-24 (in Russian)].
55. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(4):389-97. DOI:10.3109/00365521.2010.545832
56. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):185-98. DOI:10.3748/wjg.v19.i2.185
57. Leiper K, Morris AI. Treatment of radiation proctitis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(9):724-9. DOI:10.1016/j.clon.2007.07.008
58. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(10):1293-303. DOI:10.1007/s00384-015-2289-4
59. Wu XR, Liu XL, Katz S, Shen B. Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):703-15. DOI:10.1097/MIB.0000000000000227
60. Gichangi P, Bwayo J, Estambale B, et al. HIV impact on acute morbidity and pelvic tumor control following radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):405-11. DOI:10.1016/j.ygyno.2005.10.006
61. Mendelson RM, Nolan DJ. The radiological features of chronic radiation enteritis. *Clin Radiol.* 1985;36(2):141-8. DOI:10.1016/s0009-9260(85)80097-0
62. Son JH, Kim SH, Cho EY, Ryu KH. Comparison of diagnostic performance between 1 millisievert CT enterography and half-standard dose CT enterography for evaluating active inflammation in

- patients with Crohn's disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(7):1558-56. DOI:10.1007/s00261-017-1359-1
63. Algin O, Turkbey B, Ozmen E, Algin E. Magnetic resonance enterography findings of chronic radiation enteritis. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):189-94. DOI:10.1102/1470-7330.2011.0026
 64. Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2173-18. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_333_19
 65. Kim HM, Kim YJ, Kim HJ, et al. A pilot study of capsule endoscopy for the diagnosis of radiation enteritis. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(106):459-64.
 66. Jazwinski A, Palazzo J, Kastenber D. Capsule endoscopy diagnosis of radiation enteritis in a patient previously considered to have celiac sprue. *Endoscopy*. 2007;39(Suppl. 1):E66. DOI:10.1055/s-2006-944715
 67. Lee DW, Poon AO, Chan AC. Diagnosis of small bowel radiation enteritis by capsule endoscopy. *Hong Kong Med J*. 2004;10(6):419-21.
 68. Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition. *J Dig Dis*. 2013;14(7):350-7. DOI:10.1111/1751-2980.12061
 69. Пасов В.В., Курпешева А.К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. В: Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. Под ред. С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Pasov VV, Kurpeshcheva AK. Oslozhneniia i povrezhdeniia organov i tkanei pri lucevoi terapii. In: Osnovy lucevoi diagnostiki i terapii: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. SK Ternovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
 70. Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В. Местные лучевые повреждения у онкологических больных (консервативное лечение). В: Терапевтическая радиология. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: Медицинская книга, 2010 [Pasov VV, Kurpeshcheva AK, Terekhov OV. Mestnye lucevye povrezhdeniia u onkologicheskikh bol'nykh (konservativnoe lechenie). In: Terapevticheskaia radiologiya. Pod red. AF Tsyba, IuS Mardynskogo. Moscow: Meditsinskaia kniga, 2010 (in Russian)].
 71. Kennedy GD, Heise CP. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(1):64-72. DOI:10.1055/s-2007-970202
 72. Ma TH, Yuan ZX, Zhong QH, et al. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3593-8. DOI:10.3748/wjg.v21.i12.3593
 73. Manojlovic N, Babic D. Radiation-induced rectal ulcer – prognostic factors and medical treatment. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(56):447-50.
 74. Chun M, Kang S, Kil HJ, et al. Rectal bleeding and its management after irradiation for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):98-105. DOI:10.1016/s0360-3016(03)01395-6
 75. Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci*. 1991;36(1):103-7. DOI:10.1007/BF01300096
 76. Топчий Т.Б., Сычева И.В., Рухадзе Г.О., и др. Лучевые проктиты: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2019 [Topchii TB, Sycheva IV, Rukhadze GO, et al. Lucevye proktity: posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
 77. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr*. 2014;33(5):761-7. DOI:10.1016/j.clnu.2013.10.015
 78. Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity. *EMBO Mol Med*. 2017;9(4):448-61. DOI:10.15252/emmm.201606932
 79. Thackham JA, McElwain DL, Long RJ. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):321-30. DOI:10.1111/j.1524-475X.2008.00372.x
 80. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol*. 2004;72(1):1-13. DOI:10.1016/j.radonc.2004.04.005
 81. Dalsania RM, Shah KP, Stotsky-Himelfarb E, et al. Management of Long-Term Toxicity From Pelvic Radiation Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:1-11. DOI:10.1200/EDBK_323525
 82. Yang XF, Zheng MY, An LY, et al. Quality evaluation of guidelines for the diagnosis and treatment of radiation enteritis. *Radiat Oncol*. 2023;18(1):14. DOI:10.1186/s13014-023-02204-9
 83. Girvent M, Carlson GL, Anderson I, et al. Intestinal failure after surgery for complicated radiation enteritis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000;82(3):198-201.
 84. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, et al. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am J Surg*. 2001;182(3):237-42. DOI:10.1016/s0002-9610(01)00705-x
 85. Onodera H, Nagayama S, Mori A, et al. Reappraisal of surgical treatment for radiation enteritis. *World J Surg*. 2005;29(4):459-63. DOI:10.1007/s00268-004-7699-3
 86. Lefevre JH, Amiot A, Joly F, et al. Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis. *Br J Surg*. 2011;98(12):1792-7. DOI:10.1002/bjs.7655
 87. Wilmore DW, Robinson MK. Short bowel syndrome. *World J Surg*. 2000;24(12):1486-92. DOI:10.1007/s002680010266
 88. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. *Surgeon*. 2010;8(5):270-9. DOI:10.1016/j.surge.2010.06.004
 89. Nightingale J. Intestinal failure and short bowel syndrome. *Medicine*. 1998;26:114-6. DOI:10.1051/medsci/2021110
 90. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1111-34. DOI:10.1016/s0016-5085(03)70064-x
 91. Jang H, Park S, Lee J, et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):878-86. DOI:10.1111/jgh.14021
 92. 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
 93. 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
 94. Jang H, Lee J, Park S, et al. Pravastatin Attenuates Acute Radiation-Induced Enteropathy and Improves Epithelial Cell Function. *Front Pharmacol*. 2018;9:1215. DOI:10.3389/fphar.2018.01215
 95. Jang H, Kim S, Kim H, et al. Metformin Protects the Intestinal Barrier by Activating Goblet Cell Maturation and Epithelial Proliferation in Radiation-Induced Enteropathy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5929. DOI:10.3390/ijms23115929
 96. Yang JY, Liu MJ, Lv L, et al. Metformin alleviates irradiation-induced intestinal injury by activation of FXR in intestinal epithelia. *Front Microbiol*. 2022;13:932294. DOI:10.3389/fmicb.2022.932294
 97. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):649-56. DOI:10.1016/s0360-3016(00)00653-2
 98. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):261-6. DOI:10.1016/s0360-3016(01)01664-9
 99. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD012529. DOI:10.1002/14651858
 100. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(1):70-83. DOI:10.1016/j.clon.2009.10.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Роль нейрогормональных регуляторных факторов в нарушении моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при хронической дуоденальной недостаточности

Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина[✉]

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

Аннотация

Цель. Исследование взаимодействия гормональных факторов и показателей вегетативного гомеостаза в нарушении моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки (ДПК) при хронической дуоденальной недостаточности (ХДН).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 70 пациентов с ХДН. Средний возраст пациентов составил $35,7 \pm 11,4$ года, женщин 32 (45,7%), мужчин – 38 (54,3%). В контрольную группу вошел 31 здоровый человек (средний возраст $39,1 \pm 12,3$ года): женщин 15 (48,3%), мужчин 16 (51,7%). Изучение вегетативной нервной системы проводилось с помощью кардиоритмографии («Варикард 2,51»). Для оценки интрамурального нервного аппарата ДПК исследовали биопсийный кусочек ее стенки из нижнегоризонтального отдела. Электрохемилюминесцентный анализ позволил определить в крови содержание гастрина, инсулина, кортизола, соматостатина. Для диагностики моторных нарушений гастродуоденальной зоны выполнена периферическая электрогастроэнтерография с помощью «Гастроскан-ГЭМ».

Результаты. У пациентов с ХДН кроме клинко-электрофизиологической картины выявлены изменения вегетативного статуса. Такое состояние коррелирует со следующими электрофизиологическими признаками при ХДН: гипомоторика ДПК вызывает повышение показателя P/P_{i+1} желудок/ДПК после приема пищи ($17,43 \pm 2,46\%$; $p=0,000$). Изучение базального содержания гормонов при ХДН показало достоверное повышение гастрина, кортизола и снижение инсулина и соматостатина в сравнении со здоровыми лицами. Установлена взаимосвязь между ними и вегетативно-электрофизиологическими показателями.

Заключение. Комплексные исследования миоэлектрической активности, функционального состояния вегетативной нервной системы и гормональных регуляторных факторов с последующим анализом данных многомерной статистики позволили зафиксировать новые патофизиологические закономерности в нарушении моторной функции ДПК при ХДН.

Ключевые слова: хроническая дуоденальная недостаточность, моторная функция двенадцатиперстной кишки, нейрогуморальная регуляция, двенадцатиперстная кишка

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Роль нейрогормональных регуляторных факторов в нарушении моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки при хронической дуоденальной недостаточности. Терапевтический архив. 2025;97(2):109–114.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203121

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of neurohormonal regulatory factors in the violation of the motor evacuation function of the duodenum in chronic duodenal insufficiency

Yakov M. Vakhrushev, Marina S. Busygina[✉]

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract

Aim. To study the interaction of hormonal factors and indicators of vegetative homeostasis in violation of the motor evacuation function of the duodenum in chronic duodenal insufficiency (CDI).

Materials and methods. 70 patients with CDI were under observation. The average age of patients was 35.7 ± 11.4 years, women were 32 (45.7%), men – 38 (54.3%). The control group included 31 healthy individuals [average age 39.1 ± 12.3 years; there were 15 women (48.3%), 16 men (51.7%)]. Cardiorhythmographic examination and analysis of heart rate variability with the “Varicard 2.51” complex were used to study the ANS. To study the intramural nervous apparatus of the duodenum, a biopsy piece of its wall from the lower horizontal section was examined. Electrochemiluminescence analysis made it possible to determine the content of gastrin, insulin, cortisol, and somatostatin in the blood. To diagnose motor disorders of the gastroduodenal zone, peripheral electrogastroenterography was performed using the gastroenteromonitor GEM-01 “Gastroskan-GEM”.

Results. In patients with CDI, in addition to changes in the clinical and electrophysiological picture, changes in the vegetative status were revealed. This condition correlates with the following electrophysiological signs in CDI – hypomotor duodenum leads to a greater increase in the ratio P/P_{i+1} stomach / duodenum after food stimulation (17.43 ± 2.46) in this group of patients ($p=0.000$). The study of the basal hormone content in CDI showed a significant increase in gastrin, cortisol and a decrease in insulin and somatostatin in comparison with the control group. The relationship between them and vegetative-electrophysiological indicators is revealed.

Conclusion. Comprehensive studies of myoelectric activity, the functional state of the autonomic nervous system and hormonal regulatory factors, followed by the analysis of multidimensional statistics data, revealed new pathophysiological patterns in duodenal motility disorders in CDI.

Keywords: chronic duodenal insufficiency, duodenal motor function, neurohumoral regulation, duodenum

For citation: Vakhrushev YaM, Busygina MS. The role of neurohormonal regulatory factors in the violation of the motor evacuation function of the duodenum in chronic duodenal insufficiency. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):109–114.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203121

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бусыгина Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. E-mail: marina.busygina.login@gmail.com

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

Вахрушев Яков Максимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

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

Введение

Синдром хронической дуоденальной недостаточности (ХДН) включает в себя расстройство моторной функции двенадцатиперстной кишки (ДПК). Регуляция моторики ДПК – чрезвычайно сложный процесс, осуществляемый нервным, гормональным и миогенными путями [1]. В сфинктерных нарушениях ДПК приоритетная роль отводится дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС). По результатам эпидемиологических исследований частота вегетативных нарушений составляет 25–80% [2].

В состав ВНС входят симпатическая, парасимпатическая и энтеральная нервная система (ЭНС) [3, 4], которая представляет собой скопление нервных элементов, локализованных в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в количестве, превышающем число нейронов в спинном мозге. В отличие от симпатической и парасимпатической систем в ЭНС нейроны кишечника закрепляются скорее глеей, а не шванновскими клетками, и содержат небольшое количество внутреннего коллагена [5]. Заключительная ее конфигурация состоит из подсерозного сплетения, межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейсснера.

Известно, что ЭНС контролирует ритмическую моторную активность ДПК и тонкой кишки [6], регулирует секреторную деятельность полых органов ЖКТ, оказывает вазодилатирующее действие.

Гуморальная регуляция моторики ДПК осуществляется гормонами и пептидами диффузной эндокринной системы [7, 8]. Особый интерес представляют гормоны, непосредственно синтезирующиеся в ДПК (секретин, холецистокинин, мотилин и др.) и влияющие на функции ЖКТ [9, 10]. В клинических условиях трудности изучения дуоденальной недостаточности связаны с ограниченностью методических подходов, позволяющих исследовать функциональное состояние ДПК.

Цель исследования – изучение взаимодействия гормональных факторов и показателей вегетативного гомеостаза в расстройстве моторно-эвакуаторной функции ДПК при ХДН.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 пациентов с ХДН и 31 здоровый доброволец. Возрастно-половой состав исследуемых представлен в табл. 1.

Критерии исключения из исследования: беременность и лактация, аутоиммунные, эндокринные, инфекционные, тяжелые соматические заболевания.

Помимо клинических данных, в диагностике ХДН использовались ее эндоскопические критерии, косвенно свидетельствующие о нарушении моторной функции ДПК [11]: полнокровие слизистой антрального отдела желудка и нижней трети пищевода, рефлюкс-эзофагит, гипертрофированные складки желудка, точечные кровоизлияния слизистой желудка, стойкое расширение просвета ДПК, «желтое озерцо», дуоденогастральный рефлюкс.

При эндоскопическом исследовании для изучения интрамурального нервного аппарата ДПК исследовали биопсийный кусочек ее стенки из нижнегоризонтального отдела. Препарат фиксировали в 12% растворе нейтрального формалина и анализировали с помощью методики Бильшовского, парафинированные срезы окрашивали по Нисслю.

С помощью кардиоритмографии исследовали состояние ВНС комплексом «Варикард 2,51» с оценкой показателей Мо (мода) – среднее расстояние интервалов R–R,

Таблица 1. Возрастно-половой состав исследуемых

Table 1. Age and sex of the subjects

| Показатель | Пациенты с ХДН (n=70) | Контрольная группа (n=31) | p |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, лет | 35,7±11,4 | 39,1±12,3 | 0,101 |
| Мужчины, абс. (%) | 38 (54,3) | 16 (51,7) | 0,074 |
| Женщины, абс. (%) | 32 (45,7) | 15 (48,3) | 0,112 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями пациентов с ХДН и здоровыми лицами согласно критерию Стьюдента (возраст) и χ^2 (пол).

АМо (амплитуда моды) – количество распространенных длительностей интервалов R–R, описывающих активность симпатического отдела ВНС, ΔX – вариационный размах, отражающий активность парасимпатического отдела ВНС, и ИН – индекс напряжения, соответствующий степени участия всех систем регуляции.

Для оценки исходного вегетативного статуса использовали ИН: при эутонии его значение составляло от 30 до 90 у.е., при ваготонии не достигало 30, симпатикотонии превосходило 90.

Жизнедеятельность центрального контура регуляции характеризует вегетативная реактивность (ВР), рассчитываемая по формуле:

$$ВР = \text{ИН}_2 / \text{ИН}_1,$$

где ИН_1 – клиноположение; ИН_2 – ортоположение в 1-ю минуту исследования.

При $\text{ИН}_2 / \text{ИН}_1$ от 0,7 до 1,5 ВР находится в нормальном диапазоне, при $\text{ИН}_2 / \text{ИН}_1 > 0,5$ – гиперсимпатикотоническая ВР, $< 0,7$ – асимпатикотоническая ВР. Нормальная ВР соответствует удовлетворительной адаптации, гиперсимпатическая – снижению резервных возможностей, асимпатикотоническая – неудовлетворительной ВР.

Коэффициент резерва адаптации (КРА) описывает потенциал ВНС, который можно рассчитать по формуле: $\text{КРА} = \text{ИН}_3 / \text{ИН}_2$, где ИН_3 – индекс напряжения, начиная с 5-й минуты пребывания в ортоположении [3].

Нахождение КРА в диапазоне от 0,33 до 3 характерно для нормального резерва вегетативной адаптации, при показателе $< 0,33$ – сниженного, при $\text{КРА} > 3$ – избыточного.

Для изучения гуморальной регуляции определяли электрохемилюминесцентным методом гастрин, инсулин, кортизол, соматостатин в сыворотке венозной крови. Кортизол изучали набором реактивов ИФА «Вектор-Бест» (нмоль/л), Россия; инсулин – «ДРГ инструментс Г.М.Б.Х.», (мкмоль/л); гастрин – «Биохит» (пг/л), соматостатин-17 – Peninsula Laboratories, LLC Member of the Bachem Group (нмоль/л).

Для исследования моторной функции желудка и ДПК использовалось электрогастроэнтеромониторирование «Гастросканом-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино) [12]. Протокол исследования состоял из двух этапов:

- 1) 40-минутная регистрация электрогастроэнтерограммы натощак;
- 2) после пробного завтрака.

Тип электрической кривой определили с помощью следующих параметров: P_i – миоэлектрический потенциал обособленной части пищеварительной трубки, параметр P_i / P_s – участие миоэлектрического потенциала обособленного органа в суммарном потенциале, параметр P_i / P_{i+1} – отношение миоэлектрических потенциалов двух соседних органов, $K_{\text{ритм}}$ – коэффициент ритмичности – отношение длины к ширине спектральной области исследуемой части пищеварительной трубки.

Таблица 2. Показатели электрической активности у пациентов с ХДН по данным «Гастроскан-ГЭМ» ($M \pm \sigma$)**Table 2.** Indicators of electrical activity in patients with chronic duodenal insufficiency (CDI) according to Gastroscan-GEM ($M \pm \sigma$)

| Показатели | Отделы | До завтрака | | <i>p</i> | После стандартного завтрака | | <i>p</i> |
|---------------|-------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | | Пациенты с ХДН (<i>n</i> =70) | Здоровые лица (<i>n</i> =31) | | Пациенты с ХДН (<i>n</i> =70) | Здоровые лица (<i>n</i> =31) | |
| P_i/P_s , % | Желудок | 13,6±0,58 | 23,6±9,5 | 0,000 | 46,5±5,8 | 24,1±1,8 | 0,000 |
| | ДПК | 4,4±1,02 | 2,1±0,68 | | 1,7±0,07 | 2,18±0,17 | |
| P_i/P_{i+1} | Желудок/ДПК | 6,7±0,38 | 10,4±5,7 | 0,000 | 17,43±2,46 | 10,2±4,2 | 0,000 |
| K_{ritm} | Желудок | 4,3±2,42 | 4,85±2,1 | 0,883 | 3,9±0,19 | 4,71±0,17 | 0,001 |
| | ДПК | 0,72±0,12 | 0,9±0,5 | 0,013 | 0,3±0,01 | 0,87±0,03 | 0,000 |

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: *p* – статистическая значимость различий между показателями пациентов с ХДН и здоровыми лицами (согласно Т-критерию Стьюдента).

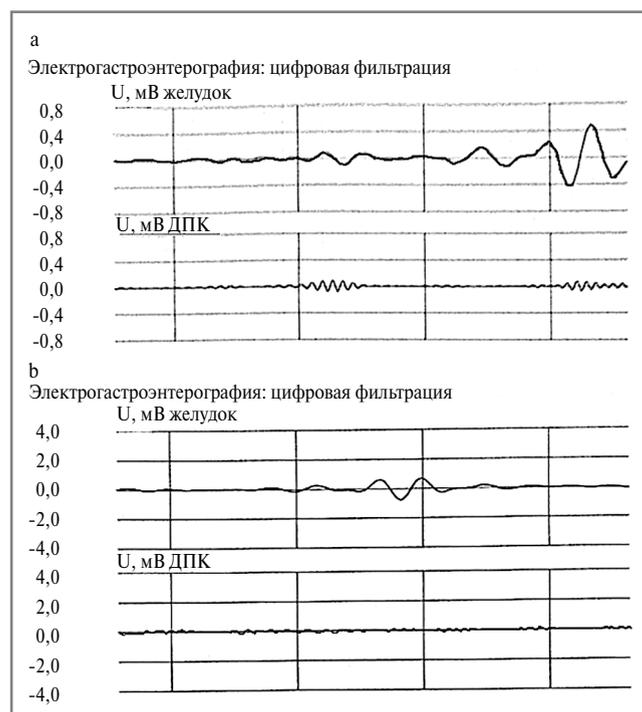


Рис. 1. Электрогастроэнтерограммы желудка и ДПК у пациентов с ХДН: а – до завтрака; б – после пробного завтрака.

Fig. 1. Electrogastronomy of the stomach and duodenum in patients with CDI: a – before breakfast, b – after a test breakfast.

Для статистической обработки полученных результатов применялся IBM SPSS v. 17.0. Рассчитывали параметры: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ), показатели распределения (%). Достоверность исследования подтвердили с помощью критериев Стьюдента (T) и хи-квадрата Пирсона (χ^2). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена характеризовал взаимосвязь исследуемых признаков.

Результаты

Болевой синдром локализовался в правом подреберье у 50 (72,3%) и в эпигастральной области у 37 (52,9%) больных с ХДН ($\chi^2=36,2$; $p=0,021$), постпрандиальным временем возникновения у 40 (56,8%) и ноющим характером у 56 (81%) пациентов ($\chi^2=18,1$; $p<0,001$). Болевой абдоми-

нальный синдром не выявлен у 8 (12,6%) больных с ХДН ($\chi^2=72,3$; $p<0,001$).

Диспептический синдром у 41 (59,0%) пациента с ХДН проявлялся билиарной отрыжкой ($\chi^2=52,6$; $p=0,001$), у 55 (78,1%) – чувством горечи во рту ($\chi^2=66,73$; $p<0,001$), у 40 (56,9%) – изжогой ($\chi^2=20,1$; $p<0,001$), у 42 (60,4%) – метеоризмом ($\chi^2=50,1$; $p<0,001$), у 50 (71,5%) – диареей ($\chi^2=60,7$; $p<0,001$).

Астенический синдром в форме слабости, раздражительности, апатии и нарушений сна выявлен у 48 (69,3%) пациентов с ХДН. Пульсирующие головные боли с одной стороны отметили 42 (60,0%) пациента с ХДН с сопутствующими выраженными вазомоторными проявлениями, вертиго, фотофобией, рвотой желчью, жидким стулом.

Осмотр ротовой полости выявил обложенность языка желтоватым налетом у 51 (72,8%) пациента с ХДН ($\chi^2=5,45$; $p=0,012$). Пальпацией определена болезненность в эпигастрии у 23 (32,8%) пациентов с ХДН ($\chi^2=3,832$; $p=0,05$), во всех отделах ободочной кишки – у 14 (9,8%) ($\chi^2=0,063$; $p=0,792$), в зоне Шоффара – у 24 (16,8%) ($\chi^2=0,223$; $p=0,631$), в пилородуоденальной точке – у 38 (54,2%) пациентов с ХДН ($\chi^2=0,8$; $p=0,332$).

Сопутствуют ХДН хронический панкреатит у 54 (77,1%) больных, хронический некалькулезный холецистит – у 46 (66,9%), постхолецистэктомический синдром – у 42 (60%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 56 (80,0%).

Гастроэнтеромониторирование с использованием прибора «Гастроскан-ГЭМ» выявило брадикастию у 49 (70%) пациентов с ХДН, нормогастию у 17 (24%), тахикастию у 4 (6%). По амплитудной характеристике нормотония обнаружена у 24 (35%), гипертония – у 48 (69%), гипотония – у 4 (6%) пациентов с ХДН, причем натошак (см. табл. 2) отмечалась брадикастирия желудка ($1,94 \pm 0,34$ цикл/мин) и гиперкинезия ДПК ($10,2 \pm 0,03$ цикл/мин) с тенденцией к снижению постпрандиально частоты электрической активности желудка ($1,86 \pm 0,02$ цикла/мин) и ДПК ($5,12 \pm 0,03$ цикл/мин; $p<0,01$).

Напротив, амплитудный спектр желудка и ДПК натошак преобладает (рис. 1, а). О дуоденогастральном рефлюксе свидетельствует отставание миоэлектрического потенциала желудка по сравнению с ДПК. Ответ на стимуляцию пробным завтраком (рис. 1, б) у пациентов с сопутствующей ХДН проявляется снижением частоты ДПК и длительной ($12,1 \pm 1,7$ мин) электрической активностью желудка.

Параметры электрической активности гастродуоденальной зоны (табл. 2) также указывают на недостаточную пищевую стимуляцию ДПК: P_i/P_s по желудку повы-

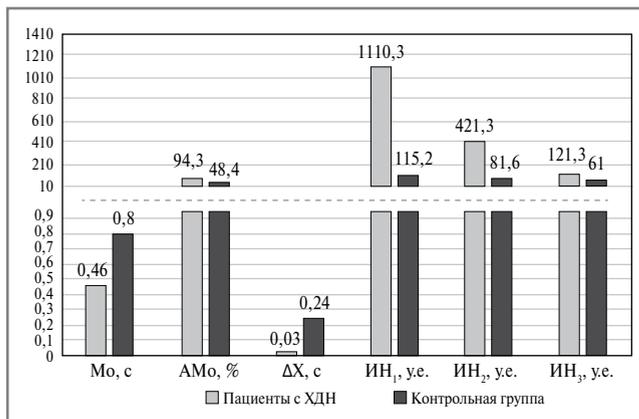


Рис. 2. Состояние ВНС у пациентов с ХДН (Me [25; 75]).

Fig. 2. Autonomic nervous system (ANS) status in patients with CDI (Me [25; 75]).

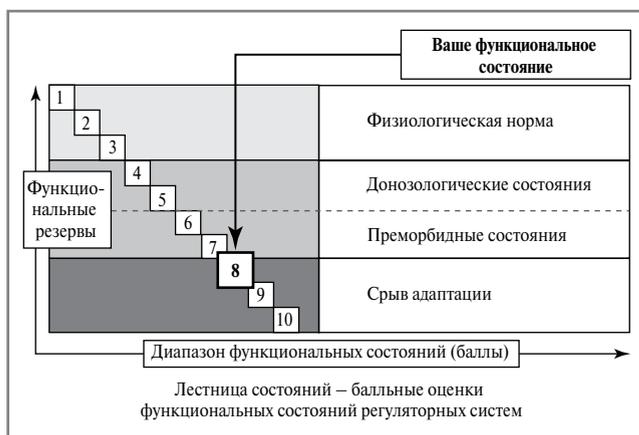


Рис. 3. Оценочная шкала функционального состояния ВНС при ХДН.

Fig. 3. Grading scale of the functional state of the ANS in patients with CDI.

шено ($33,56 \pm 0,62$), по ДПК ($0,8 \pm 0,04$) значимо ослаблено по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$). Коэффициенты ритмичности ($K_{\text{рит}}$) желудка ($27,6 \pm 5,16$) и ДПК ($0,92 \pm 0,1$) статистически значимо преобладают ($T=24,3$; $p=0,0001$ и $T=0,001$; $p=0,032$) над показателями здоровых лиц ($4,71 \pm 0,18$ и $0,87 \pm 0,01$).

Об изменении состояния ВНС у пациентов с ХДН свидетельствуют данные кардиоритмографии (рис. 2). На преобладание симпатического отдела ВНС у пациентов с ХДН указывают статистически значимое повышение АМо ($94,0 [92,5; 97,5] \%$; $p<0,01$), снижение вариационного размаха ($0,03 [0,018; 0,043]$; $p<0,01$) и преобладание IN_1 ($1110,4 [1077,5; 1129,3]$ у.е.; $p<0,01$) при сопоставлении со значениями у здоровых лиц.

Асимпатикотоническим типом характеризуется ВР пациентов с ХДН, что подтверждает убавление показателя IN_2/IN_1 ($0,58 [0,53; 0,65]$) в сравнении со здоровыми лицами ($1,1 [1,05; 1,17]$).

Характеризующий ресурсные возможности ВНС КРА при ХДН ($IN_3/IN_2=0,34 [0,2; 0,5]$) достоверно отстает ($p=0,0001$) от показателей контрольной группы ($IN_3/IN_2=1,32 [1,31; 1,33]$).

Оценка функциональных состояний ВНС при ХДН на рис. 3 показала преобладание среди пациентов с ХДН лиц

Таблица 3. Значение показателей гуморальной регуляции (M±σ)

Table 3. Humoral regulation indicators (M±σ)

| Объекты исследования | Гастрин, пг/л | Соматостатин, нмоль/л | Инсулин, мкмоль/л | Кортизол, нмоль/л |
|----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Пациенты с ХДН | $29,7 \pm 0,15$ | $0,064 \pm 0,03$ | $2,89 \pm 0,17$ | $471,8 \pm 1,09$ |
| Контрольная группа | $19,2 \pm 0,21$ | $0,079 \pm 0,05$ | $3,8 \pm 0,47$ | $365,3 \pm 2,6$ |
| <i>p</i> | 0,000 | 0,025 | 0,006 | 0,0017 |

Таблица 4. Корреляционные показатели между функциональным состоянием ВНС, гастродуоденальной зоны и гормонами у пациентов с ХДН

Table 4. Correlation indicators between the functional state of the ANS, gastroduodenal zone, and hormones in patients with CDI

| Гормоны | Показатели | R_s желудок | R_s ДПК | АМо |
|--------------|------------|---------------|--------------|--------------|
| Гастрин | R_s | 0,6 | -0,76 | 0,57 |
| | <i>P</i> | 0,002 | 0,004 | 0,024 |
| Соматостатин | R_s | -0,027 | 0,42 | -0,51 |
| | <i>P</i> | 0,784 | 0,035 | 0,028 |
| Инсулин | R_s | -0,01 | 0,74 | -0,4 |
| | <i>P</i> | 0,896 | 0,044 | 0,028 |
| Кортизол | R_s | 0,13 | -0,13 | 0,18 |
| | <i>P</i> | 0,423 | 0,878 | 0,941 |

Примечание. R_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

со срывом адаптации: 33 (83,5%). Корреляция при ХДН между P_i/P_{i+1} (желудок/ДПК) и АМо умеренная прямая ($r=0,447$, $p=0,007$).

Поражение ЭНС у исследуемых пациентов подтвердил нейростологический анализ биопсийного материала ДПК у 9 пациентов с ХДН. Выявлены реактивные у 7 (77,8%) и дегенеративные у 3 (33,4%) пациентов изменения интрамуральных ганглиев. Со стороны нервных волокон наблюдалась гипераргиррофилия, фрагментация, со стороны нейронов – гипераргиррофилия, эксцентрическое расположение ядра.

По данным наших исследований у пациентов с ХДН содержание гастрин $29,7 [25,7; 32,5]$ пмоль/л (табл. 3) существенно повышено по сравнению с контролем: $19,2 [18,8; 20,1]$ ($p<0,01$). Корреляционные исследования (табл. 4) между уровнем гастрин и данными P_i (ДПК) у пациентов с ХДН показали наличие обратной сильной связи ($r=-0,76$, $p=0,004$) и прямой слабой с АМо ($r=0,57$, $p=0,024$).

У больных с ХДН содержание инсулина $2,89$ мкмоль/л [$2,5; 3,0$] значимо отставало от показателей контрольной группы ($p=0,006$). При пониженном содержании инсулина повышено P_i желудка ($R_s=-0,01$; $p>0,05$), достоверно понижено P_i ДПК ($R_s=0,74$; $p=0,035$) (см. табл. 4) и повышена АМо ($R_s=-0,4$, $p=0,028$).

Содержание соматостатина у пациентов значимо ниже показателей контрольной группы. Между содержанием со-

матостатина и электрической активностью ДПК выявлена достоверная прямая средняя связь ($R_s=0,74, p=0,044$).

Уровень кортизола у пациентов с ХДН ($471,8 \pm 1,09$ нмоль/л) достоверно повышен по сравнению с контрольной группой ($365,3 \pm 2,6$ нмоль/л; $p < 0,01$). Повышение кортизола у пациентов с ХДН связано со снижением P_i (ДПК) ($R_s=-0,13; p > 0,05$) (см. табл. 4) и повышением АМО ($R_s=0,18, p=0,941$).

Обсуждение

Клиническая симптоматика при ХДН в виде многочисленных жалоб со стороны пациентов обусловлена гипомоторикой ДПК и сопутствующим поражением других органов пищеварения. Головная боль при ХДН носит название «дуоденальная мигрень», что связано с нервно-рефлекторным влиянием патологических импульсов из ДПК на афферентную иннервацию [13].

По нашим наблюдениям у пациентов с ХДН исходный вегетативный тонус характеризуется превалированием симпатического отдела ВНС, асимпатикотоническим типом ВР и срывом резерва адаптации. Данное состояние коррелирует со следующими электрофизиологическими признаками при ХДН: гипомоторика ДПК вызывает повышение коэффициента $R_{\text{желудок}}/R_{\text{ДПК}}$ после пищевой депривации ($17,43 \pm 2,46$) при ХДН ($p=0,000$). Существует мнение, что симпатическая нервная система подавляет моторику ДПК и в связи с угнетением кровоснабжения [14].

В связи с длительными и повторяющимися патологическими импульсами, поступающими из других органов, в первую очередь из желудка, желчного пузыря и поджелудочной железы, происходит поражение интрамурального аппарата ДПК [15]. Нарушение синхронизации в работе этих органов может повлечь дегенеративные и реактивные изменения в ЭНС ДПК, что неизбежно влечет за собой ряд серьезных нарушений ее функций. Интра- и экстрамуральные сплетения содержат эфферентные и афферентные волокна, транслирующие импульсы от всех слоев кишечной стенки [16]. Функциональная нагрузка нейронов заключается и в корреляции с моторной и секреторной активностью пищеварительного тракта. Экстрамуральные нервные сплетения ДПК плотно связаны с подобными нервными образованиями желудка, печени, желчевыводящей системы, поджелудочной железы и тощей кишки. Указанные импульсы вызывают ответную реакцию со стороны кишечных желез и моторной активности ДПК.

Помимо влияния ВНС существуют гуморальные пути воздействия [17]. Так, мы выявили, что у пациентов с ХДН гастрин оказывает стимулирующее влияние на двигательную активность желудка и тормозящую на ДПК, инициирование симпатического отдела ВНС. Роль инсулина заключается в стимулирующем влиянии моторики ДПК и обратном взаимодействии с симпатической нервной системой. Причем инсулин действует опосредованно через центры блуждающих нервов. При изучении кортизола не обнаружены достоверные связи с дуоденальной моторикой и ВНС, однако кортизол участвует в патогенезе ХДН путем изменения регуляции трофики, секреции и развития структурных образований в ДПК [18].

Заключение

1. У пациентов с ХДН при исследовании миоэлектрической активности установлена гиперкинезия и гипертония ДПК натощак и снижение ее постпрандиальной миоэлектрической активности по частоте.
2. Расстройство моторно-эвакуаторной функции ДПК сопряжено с повышением активности симпатического отдела ВНС и снижением ее резерва адаптации.
3. Одна из причин нарушения моторики ДПК при ХДН – поражение дуоденальных интрамуральных ганглиев, относящихся к ВНС.
4. Комплексные исследования миоэлектрической активности, функционального состояния ВНС и гормональных регуляторных факторов с последующим анализом данных многомерной статистики позволили выявить новые патофизиологические закономерности в нарушении моторики ДПК при ХДН.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО ИГМА, протокол №642 от 26.02.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Izhevsk State Medical Academy, Minutes No. 642, 26.02.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

ВНС – вегетативная нервная система
ВР – вегетативная реактивность
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КРА – коэффициент резерва адаптации
ХДН – хроническая дуоденальная недостаточность
ЭНС – энтеральная нервная система

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уголев А.М. Энтериновая (кишечная) гормональная система. Ленинград: Наука, 1980 [Ugolev AM. Enterinovaia (kischechnaia) gormonalnaia sistema. Leningrad: Nauka, 1980 (in Russian)].
2. Карпин В.А., Нелидова Н.В., Шувалова О.И. Дискинетическая концепция хронизации внутренних болезней желудка и двенадцатиперстной кишки. *Новая наука: Проблемы и перспективы*. 2017;1(2):23-6 [Karpin VA, Nelidova NV, Shuvalova OI. Diskineticheskaia kontseptsiia khronizatsii vnutrennikh boleznei zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. *Novaia nauka: Problemy i perspektivy*. 2017;1(2):23-6 (in Russian)]. EDN: XQXPRF
3. Баевский Р.М. Исследование вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического перелета. *Физиология человека*. 2013;10(5):42-5 [Baevskii RM. Issledovanie vegetativnoi reguliatsii krovoobrashcheniia v usloviakh dlitel'nogo kosmicheskogo pereleta. *Fiziologiia cheloveka*. 2013;10(5): 42-5 (in Russian)].
4. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell MD, et al. Age, gender and women's health and patient. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1332-43. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.017
5. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-68. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307595
6. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач*. 2015;2:40 [Minushkin ON. Sindrom posle holecistektomii v praktike terapevta i gastroenterologa. *Lechashchii vrach*. 2015;2:40 (in Russian)]. EDN: THUNOL
7. Василенко В.Х., Гребнев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина, 2016 [Vasilenko VKh, Grebnev AL. Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. М.: Meditsina, 2016 (in Russian)].
8. Климов А.В., Сысоев С.Е. Использование статистического анализа при сравнении показателей крови при язвенных болезнях желудка и двенадцатиперстной кишки. *NovaInfo.Ru*. 2018;1(84):245-8 [Klimov AV, Sysoev SE. Ispolzovanie statisticheskogo analiza pri sravnenii pokazatelei krovi pri iazvennykh bolezniakh zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. *NovaInfo.Ru*. 2018;1(84):245-8 (in Russian)]. EDN: OROKZT
9. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Психоэмоциональное состояние у больных язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1s):62 [Vahrushev YaM, Busygina MS. Psikhoemotsionalnoe sostoianie u bolnykh iazvennoi bolezniu s soputstvuiushchei duodenalnoi nedostatochnosti. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016;6(1s):62 (in Russian)]. EDN: VUZUTT
10. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. М.: МИА, 2009 [Parfenov AI. Enterologiia: rukovodstvo dlia vrachei. М.: MIA, 2009 (in Russian)].
11. Самигуллин М.Ф., Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Медицинский альманах*. 2008;1(2):33-4 [Samigullin MF, Muravev VIu, Ivanov AI. Endoskopicheskaia diagnostika motornykh narushenii verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta. *Meditinskii almanakh*. 2008;1(2):33-4 (in Russian)].
12. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступин В.А. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: пособие для врачей. М. 2009. 19 с. [Smirnova GO, Siluyanov SV, Stupin VA. Perifericheskaia elektrogastroenterografiia v klinicheskoi praktike: posobie dlya vrachei. Moscow. 2009. 19 p. (in Russian)].
13. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Оптимизация лечения рефлюкс-эзофагита и рефлюкс-гастрита при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2015;1(2):M9-M10 [Gubergrits NB, Beliaeva NV. Optimizatsiia lecheniia refliuks-efofagita i refliuks-gastrita pri khronicheskom pankreatite s vneshnesekretornoii nedostatochnosti podzheludochnoi zhelezy. *Gastroenterologiia Sankt-Peterburga*. 2015;1(2):M9-M10 (in Russian)].
14. Ермолаева А.И., Баранова Г.А. Вегетативная нервная система и вегетативные нарушения: учебное пособие. Пенза: Издательство ПГУ, 2015 [Ermolaeva AI, Baranova GA. Vegetativnaia nervnaia sistema i vegetativnye narusheniia: uchebnoe posobie. Penza: Izdatelstvo PGU, 2015 (in Russian)].
15. Мирзаев А.П. Дуоденальный стаз. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1976 [Mirzaev AP. Duodenalniy staz. Leningrad: Meditsina. Leningr. otd-nie, 1976 (in Russian)].
16. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2000 [Vein AM, Voznesenskaia TG, Vorobeva OV. Vegetativnye rasstroistva. Klinika. Diagnostika. Lechenie. М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2000 (in Russian)].
17. Walsh J.H. Gastrin-A normal and pathologic regulator of gastric function. *West J Med*. 1991;154(1):33-5.
18. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Хроническая дуоденальная недостаточность. Ижевск: ИГМА, 2021 [Vakhrushev IaM, Busygina MS. Khronicheskaiia duodenalnaia nedostatochnost. Izhevsk: IGMA, 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2024



OMNIDOCTOR.RU



Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитокератин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита

А.А. Шиповская¹, О.П. Дуданова^{✉1}, И.В. Курбатова²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

²ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 β , 8, 6, растворимые рецепторы ИЛ-6 (рИЛ-6Р) и фрагментированный цитокератин-18 (ФЦК-18) в качестве индикаторов неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). **Материалы и методы.** Обследованы 173 пациента с НАСГ в возрасте 47,0 \pm 10,8 года, из них 118 (68,2%) – мужчины, 55 (31,8%) – женщины. В крови определяли ФНО- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), ИЛ-1 β , 8, 6 («Вектор-Бест», Россия), рИЛ-6Р (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Австрия), ФЦК-18 (TPS ELISA, Biotech, Швеция), инсулин (Insulin TEST System, США), рассчитывали индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) и индекс фиброза печени (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score – NFS).

Результаты. Наиболее высокий уровень у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами отмечен со стороны ИЛ-6 – 8,4 \pm 1,6 пг/мл против 2,8 \pm 0,9 пг/мл ($p=0,001$), ФЦК-18 – 295,3 \pm 56,3 Ед/л против 110,5 \pm 30,2 Ед/л ($p=0,0001$), затем ИЛ-8 – 17,3 \pm 6,7 пг/мл против 7,6 \pm 1,9 пг/мл ($p=0,003$), ФНО- α – 6,3 \pm 0,4 пг/мл против 4,1 \pm 0,8 пг/мл ($p=0,0001$), рИЛ-6Р – 151,5 \pm 21,2 нг/мл против 95,9 \pm 12,5 нг/мл ($p<0,05$), не изменялся ИЛ-1 β – 5,3 \pm 1,4 пг/мл против 4,7 \pm 1,5 пг/мл ($p=0,3$) соответственно. Максимальные корреляционные связи ФЦК-18 продемонстрировал с ФНО- α ($r=0,73$), HOMA-IR ($r=0,73$), аланинаминотрансферазой ($r=0,71$), скоростью оседания эритроцитов ($r=0,23$), ИЛ-6 ($r=0,22$); $p<0,05$. ФНО- α коррелировал с ФЦК-18 ($r=0,73$), холестерином ($r=0,61$), альбумином ($r=-0,42$), фибриногеном ($r=0,21$), числом лейкоцитов ($r=0,21$); $p<0,05$. ИЛ-8 коррелировал с триглицеридами ($r=0,79$) и липопротеидами высокой плотности ($r=-0,77$), ИЛ-6 – с NFS ($r=0,63$) и ФЦК-18 ($r=0,22$), рИЛ-6Р – с аспартатаминотрансферазой ($r=0,62$); $p<0,05$.

Заключение. ФНО- α , ИЛ-8, 6, рИЛ-6Р и ФЦК-18 целесообразно использовать в качестве неинвазивных биомаркеров НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, провоспалительные цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, растворимые рецепторы интерлейкина-6, фактор некроза опухоли α , фрагментированный цитокератин-18

Для цитирования: Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В. Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитокератин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита. Терапевтический архив. 2025;97(2):115–120.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203123

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Эпидемический рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), когда около 25% всего населения и около 80% лиц с ожирением страдают данной патологией, определяет необходимость своевременного распознавания более тяжелой формы НАЖБП – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который обладает высоким риском прогрессирования в цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному и требует активного наблюдения и лечения [1, 2]. Диагностика НАСГ, согласно отечественным и иностранным рекомендациям, должна основываться на данных гистологического исследования биоптатов печени, при котором наряду со стеатозом выявляют вакуольную дистрофию гепатоцитов и лобулярное воспаление. Учитывая инвазивность и высокую стоимость приведенной процедуры, возможные противопоказания и осложнения, малый объем получаемой ткани и субъективность интерпретации полученных данных патоморфологами, в реальной клинической практике рассматриваемый метод используют редко. В то же время существует неудовлетворенная потребность в распознавании НАСГ на

основании недорогих и доступных сывороточных маркеров. Учитывая тот факт, что лабораторными показателями лобулярного воспаления могут выступать воспалительные цитокины, секретируемые клетками врожденного иммунитета, а показателем баллонной дистрофии – каспазорасщепленный цитокератин-18, данные биомаркеры используют в качестве альтернативы гистологическому методу при НАСГ. В литературе говорится о зависимости тяжести НАЖБП от уровня ряда цитокинов, однако результаты исследователей противоречивы, не всегда убедительны, гетерогенны по дизайну, этническому, возрастному, количественному составу пациентов, методам верификации НАСГ, качеству используемых наборов и методик, а также в связи с плеiotропными свойствами многих цитокинов, которые могут оказывать как вредоносное, так и благоприятное действие на печень [3, 4].

Еще одним малоизученным вопросом является влияние растворимых рецепторов цитокинов, которые могут модифицировать эффекторные функции данных медиаторов. Известно, что растворимые рецепторы интерлейкина (ИЛ)-1 β (рИЛ-1 β Р) способны нивелировать действие данно-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дуданова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: odudanova@gmail.com

Шиповская Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ

Курбатова Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН

✉ Olga P. Dudanova. E-mail: odudanova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2613-5694

Anastasia A. Shipovskaya. ORCID: 0000-0003-3830-6446

Irina V. Kurbatova. ORCID: 0000-0001-7620-7065

Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokeratin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis

Anastasia A. Shipovskaya¹, Olga P. Dudanova^{✉1}, Irina V. Kurbatova²

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

²Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , 8, 6, soluble IL-6 receptors (sIL-6R) and fragmented cytokeratin-18 (FCK-18) as indicators of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and methods. 173 NASH patients aged 47.0 \pm 10.8 years were examined: 118 (68.2%) – men, 55 (31.8%) – women. The following markers were determined: TNF- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Austria), IL-1 β , 8, 6 (Vector-Best, Russia), sIL-6R (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Austria), FCK-18 (TPS ELISA, Biotech, Sweden), insulin (Insulin TEST System, USA), HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and NAFLD fibrosis score (NFS) were calculated.

Results. The highest level in NASH patients compared with healthy individuals was observed for IL-6 – 8.4 \pm 1.6 pg/ml versus 2.8 \pm 0.9 pg/ml ($p=0.001$), FCK-18 – 295.3 \pm 56.3 U/l versus 110.5 \pm 30.2 U/l ($p=0.0001$), then IL-8 – 17.3 \pm 6.7 pg/ml versus 7.6 \pm 1.9 pg/ml ($p=0.003$), TNF- α – 6.3 \pm 0.4 pg/ml versus 4.1 \pm 0.8 pg/ml ($p=0.0001$), sIL-6R – 151.5 \pm 21.2 ng/ml vs 95.9 \pm 12.5 ng/ml ($p<0.05$); IL-1 β did not change – 5.3 \pm 1.4 pg/ml versus 4.7 \pm 1.5 pg/ml ($p=0.3$) respectively. FCK-18 showed the highest correlations with TNF- α ($r=0.73$), HOMA-IR ($r=0.73$), alanine aminotransferase ($r=0.71$), erythrocyte sedimentation rate ($r=0.23$), IL-6 ($r=0.22$); $p<0.05$. TNF- α correlated with FCK-18 ($r=0.73$), cholesterol ($r=0.61$), albumin ($r=-0.42$), fibrinogen ($r=0.21$), leukocyte count ($r=0.21$); $p<0.05$. IL-8 correlated with triglycerides ($r=0.79$) and HDL ($r=-0.77$), IL-6 – with NFS ($r=0.63$) and FCK-18 ($r=0.22$), rIL-6R – with aspartate aminotransferase ($r=0.62$); $p<0.05$.

Conclusion. TNF- α , IL-8, 6, sIL-6R and FCK-18 should be used as non-invasive biomarkers of NASH.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, proinflammatory cytokines, interleukin-6, interleukin-8, soluble IL-6 receptors, tumor necrosis factor α , fragmented cytokeratin-18

For citation: Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV. Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokeratin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):115–120.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203123

го воспалительного цитокина, а рИЛ-6Р расширяют спектр влияния приведенного пептида на многие клетки-мишени и могут амплифицировать провоспалительный сигнал от ИЛ-6 [5, 6]. Представленные цитокиновые механизмы в патофизиологии НАСГ остаются недостаточно изученными.

В отношении патофизиологической и диагностической роли каспазорасщепленного цитокератина-18 существуют противоречивые данные. Многие авторы убедительно продемонстрировали взаимосвязь фрагментированного цитокератина-18 (ФЦК-18) с лабораторными и гистологическими признаками воспаления при НАСГ [7, 8], тогда как другие отметили более скромную роль ФЦК-18 в диагностике НАСГ [9].

Соответственно, проблема ассоциации цитокинов, растворимых рецепторов цитокинов, ФЦК-18 и НАСГ остается актуальной и требует дополнительных исследований в разных популяциях.

Цель – оценить воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , 6, 8, рИЛ-6Р и ФЦК-18 в качестве индикаторов развития НАСГ и взаимосвязи их с традиционными показателями печеночно-клеточного воспаления, инсулинорезистентности (ИР) и фиброза печени (ФП).

Материалы и методы

Обследованы 173 пациента с НАСГ в возрасте 47,0 \pm 10,8 года, из них 118 (68,2%) – мужчины, 55 (31,8%) – женщины, у которых индекс массы тела (ИМТ) составлял 33,2 \pm 5,3 кг/м², а окружность талии – 107,1 \pm 12,8 см. Диагноз НАСГ устанавливали на основании измененных печеночных тестов, диффузного усиления эхогенности печени при ультразвуковом исследовании, наличия признаков метаболического синдрома. Исключали из исследования больных с поражением печени другой этиологии – вирусной, аутоиммунной, алкогольной, лекарственной, а также пациентов с воспалительными заболеваниями и новообразованиями.

Всем пациентам выполняли традиционные общеклинические лабораторные исследования (аппарат Random Access A-15 и A-25, BioSystems, Испания). Проводили ультразвуковое исследование печени (Siemens Acuson x300, Германия), которое выявляло диффузное усиление эхогенности печени, превышающей эхогенность почки и селезенки. Методом иммуноферментного анализа определяли в крови провоспалительные цитокины – ФНО- α (Human TNF α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), ИЛ-1 β , 6, 8 («Вектор-Бест», Россия), рИЛ-6Р (Human sIL-6R ELISA, eBioscience, Австрия), маркер апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18 (TPS ELISA, Biotech, Швеция), уровень инсулина (Insulin TEST System, США). Рассчитывали гомеостатическую модель ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) по формуле:

$$\left(\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5} \right)$$

уровень HOMA-IR $\geq 2,6$ свидетельствовал о наличии ИР. Индекс ФП (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score – NFS) рассчитывали по следующей формуле: $1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{натощаковая гипергликемия/диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{аспартатаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ)} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$. Индекс NFS $< 1,455$ свидетельствовал об отсутствии значительного ФП, $> 0,676$ – о наличии значительного ФП (F3–F4). Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц в возрасте 46,8 \pm 5,3 года, из них 18 (50,0%) – мужчины, 18 (50,0%) – женщины.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы «StatGgraphicsPlus 5.0» с использованием критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Проводили тест на соответствие результатов нормальному распределению. Статистически значимым принимали $p < 0,05$.

Таблица 1. Цитокины, рИЛ-6Р, ФЦК-18, функциональные печеночные тесты у здоровых доноров и пациентов с НАСГ ($M \pm m$)

Table 1. Cytokines, soluble IL-6 receptors, fragmented cytokeratin-18, liver function tests in healthy donors and patients with non-alcoholic steatohepatitis ($M \pm m$)

| Показатель | Здоровые доноры, $n=36$ | Пациенты с НАСГ, $n=173$ | p |
|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| ФНО- α , пг/мл | 4,1 \pm 0,8 | 6,3 \pm 0,4 | 0,00001 |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 4,7 \pm 1,5 | 5,3 \pm 1,4 | 0,30 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,8 \pm 0,9 | 8,4 \pm 1,6 | 0,00007 |
| ИЛ-8, пг/мл | 7,6 \pm 1,9 | 17,3 \pm 6,7 | 0,0033 |
| рИЛ-6Р, нг/мл | 95,9 \pm 12,5 | 151,5 \pm 21,2 | 0,040 |
| ФЦК-18, Ед/л | 110,5 \pm 30,2 | 295,3 \pm 56,3 | 0,00003 |
| ИМТ, кг/м ² | 20,1 \pm 4,7 | 32,9 \pm 2,0 | 0,0001 |
| Окружность талии, см | 86,4 \pm 2,3 | 102,5 \pm 9,5 | 0,0003 |
| АЛТ, Ед/л | 17,5 \pm 3,0 | 66,5 \pm 13,5 | 0,007 |
| АСТ, Ед/л | 20,3 \pm 2,9 | 51,9 \pm 10,0 | 0,016 |
| Билирубин, мкмоль/л | 18,5 \pm 9,2 | 16,8 \pm 1,5 | 0,76 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 149,4 \pm 41,1 | 204,0 \pm 11,2 | 0,0022 |
| γ -Глутамилтрансфераза, Ед/л | 21,7 \pm 4,9 | 72,3 \pm 10,8 | 0,004 |
| Альбумин, г/л | 42,1 \pm 9,4 | 40,4 \pm 1,6 | 0,75 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,2 \pm 0,5 | 5,6 \pm 0,2 | 0,034 |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 1,3 \pm 0,2 | 1,3 \pm 0,1 | 0,59 |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л | 3,0 \pm 0,4 | 3,8 \pm 0,2 | 0,77 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,5 \pm 0,4 | 2,5 \pm 0,5 | 0,008 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,1 \pm 0,3 | 5,7 \pm 0,2 | 0,0004 |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 6,6 \pm 4,9 | 20,1 \pm 5,9 | 0,00027 |
| НОМА-IR | 1,4 \pm 1,1 | 5,9 \pm 2,0 | 0,00004 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 6,2 \pm 0,7 | 6,2 \pm 0,3 | 0,50 |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 1,3 \pm 0,5 | 2,6 \pm 1,2 | 0,030 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 8,7 \pm 4,3 | 10,7 \pm 2,1 | 0,49 |
| Фибриноген, г/л | 2,35 \pm 0,4 | 3,2 \pm 0,4 | 0,005 |
| С-реактивный белок, мг/л | 0,5 \pm 0,1 | 1,8 \pm 1,3 | 0,008 |
| NFS | -2,879 \pm 0,500 | -0,741 \pm 0,517 | 0,0013 |

Результаты

Уровни воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, 8 и рИЛ-6Р при НАСГ достоверно превышали таковые у здоровых доноров, тогда как содержание в крови ИЛ-1 β не претерпело значимой динамики (табл. 1). У больных по сравнению со здоровыми лицами особенно выраженным являлся рост ИЛ-6 – в 3 раза, ИЛ-8 – в 2,7 раза. Отмечали значительное увеличение уровня ФЦК-18 (в 2,7 раза), отражавшего апоптотическую гибель гепатоцитов. Традиционный маркер некроза гепатоцитов – АЛТ – также возрастал в 3 раза у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Достоверно увеличивались уровни маркеров внутрипеченочного холестаза – щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы. У пациентов с НАСГ закономерно выше, чем у здоровых лиц, были показатели липидного обмена – триглицериды и холестерин, появлялись маркеры ИР – возрастали инсулин и НОМА-IR. Хотя традиционные показатели воспаления не превышали референтных значений, уровни С-реактивного белка, фибриногена и юных форм нейтрофилов достоверно превышали таковые у здоровых доноров. При НАСГ значительно увеличивался индекс ФП.

Анализ коррелятивных связей воспалительных медиаторов при НАСГ позволил выявить более многочисленные взаимозависимости со стороны ФНО- α , который прямо коррелировал с уровнями ФЦК-18, холестерина, фибриногена, числом лейкоцитов и обратно с уровнем альбумина (табл. 2). ИЛ-6 показал тесные связи с NFS, в меньшей степени – с ФЦК-18. ИЛ-8 прямо коррелировал с триглицеридами и обратно с липопротеидами высокой плотности. Отмечены многочисленные связи ФЦК-18 с медиаторами воспаления – ФНО- α , ИЛ-6, скоростью оседания эритроцитов, аминотрансферазами – АЛТ, АСТ, показателями ИР – глюкозой, НОМА-IR, инсулином.

Обсуждение

Нами выявлена ассоциация некоторых воспалительных цитокинов, рИЛ-6Р и ФЦК-18 с развитием НАСГ. У обследованных пациентов с НАСГ обнаружен достоверный рост в крови уровней ИЛ-6, 8, ФНО- α и рИЛ-6Р, что согласуется с результатами исследований ряда авторов [4, 5, 10–13], но в отличие от них мы не обнаружили увеличения ИЛ-1 β . Известно, что ИЛ-1 β является одним из главных регуляторов воспаления, синтезируемых резидентными макрофагами печени при взаимодействии NOD-подобных рецепторов с молекулярными паттернами, освобождаемыми при гибели гепатоцитов, и с бактериальными паттернами, попадающими в печень из кишечника. ИЛ-1 β секретируется в кровь в результате внутриклеточного процессинга – после сборки инфламмосомы NLRP3 и активации каспазы-1, которая превращает про-ИЛ-1 β в активный ИЛ-1 β . В крови обследованных пациентов с НАСГ данный цитокин мог циркулировать в небольших концентрациях по нескольким причинам, в частности из-за короткого периода полураспада либо связывания и нейтрализации его растворимыми рецепторами рИЛ-1Р, которые синтезируются в печени конститутивно и обладают противовоспалительным эффектом [14, 15]. При экспериментальном НАЖБП у мышей также не подтверждена роль ИЛ-1 в развитии повреждения печени [16].

Необходимо отметить, что сборка инфламмосомы может происходить не только в клетках миелоидного роста, но и в гепатоцитах при развитии внутриклеточного стресса вследствие избытка липотоксичных молекул, и тогда клетки могут погибать путем пироптоза вследствие обра-

зования под влиянием каспазы-1 порообразующего белка гасдермина [17]. Учитывая низкий уровень ИЛ-1 β у пациентов с НАСГ, можно предполагать, что гибель гепатоцитов данным программируемым способом клеточной смерти не являлась значимой у обследованных пациентов. В то же время обнаруженный нами более существенный рост ФНО- α и ФЦК-18 доказывал значительный вклад апоптотической гибели гепатоцитов в развитие НАСГ. Перечисленные факты подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли ИЛ-1 β при НАЖБП.

Нами выявлено увеличение ИЛ-6 при НАСГ, что согласуется с предыдущими исследованиями [3, 4, 10, 11, 13]. ИЛ-6 является плейотропным цитокином, ответственным за развитие как местного, так и системного иммунного ответа при НАСГ. Он взаимодействует с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6 и оказывает двойное действие на организм. Классический сигналинг через мембранные рецепторы, которые экспрессируются только на гепатоцитах и лейкоцитах, приводит к регенераторному и защитному влиянию на печень [5, 6]. Транс-сигналинг через растворимые рецепторы, которые взаимодействуют с клетками всех тканей макроорганизма, оказывает провоспалительное системное действие [5, 6]. Описывают третий механизм действия ИЛ-6, который касается дендритных клеток и приводит к активации Т-хелперов 17 и цитотоксических лимфоцитов. Нами выявлено при НАСГ увеличение ИЛ-6 и рИЛ-6Р, причем ИЛ-6 прямо коррелировал с индексом ФП и маркером гепатоцитарного апоптоза, а рИЛ-6Р – с активностью АСТ. Иными словами, неблагоприятное влияние на печень при НАСГ демонстрировали оба показателя. Мы не выявили связи ИЛ-6 и рИЛ-6Р с показателями липидного и углеводного обмена в отличие от других авторов [18]. Гетерогенные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований ИЛ-6 и его растворимых рецепторов на разных популяциях пациентов для оценки его диагностической и клинической значимости при НАСГ.

Уровень ФНО- α был повышен у всех обследованных пациентов с НАСГ и прямо коррелировал с традиционными маркерами воспаления – фибриногеном и лейкоцитами. ФНО- α является важным воспалительным цитокином, активирующим N-концевую киназу c-Jun и ядерный фактор-кВ, усиливающим синтез воспалительных медиаторов, трафик лейкоцитов в печень. Его роль в прогрессировании НАЖБП подтвердили многие исследователи [10, 11, 13, 19].

Наши результаты совпадают с данными других авторов. Кроме инициирующего воспалительного эффекта рассматриваемый цитокин является лигандом Fas-рецепторов, ответственных за внешний путь апоптоза гепатоцитов, что подтверждается выявленной нами связью между уровнями ФНО- α и каспазорасщепленным ФЦК-18, попадающим в кровь при апоптозе печеночных клеток. Позитивная корреляция уровней ФНО- α и холестерина крови отражала известную связь между НАЖБП, воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а отрицательная корреляция с альбумином говорила о негативном действии данного цитокина на печеночные клетки.

Нами выявлен повышенный уровень ИЛ-8 при НАСГ, что согласуется с результатами других исследователей [10, 12, 20], но не обнаружена его связь с показателями некротически-воспалительного и фибротического процессов в отличие от других авторов, которые находили такие [10, 20]. Данный факт можно связать с обнаруженным двойным действием ИЛ-8 на воспалительный процесс: с одной стороны, он является главным хемоаттрактантом

Таблица 2. Корреляционные связи цитокинов и ФЦК-18 с показателями активности, ФП и функциональными печеночными тестами у пациентов с НАСГ

Table 2. Correlations of cytokines and fragmented cytokerin-18 with indicators of activity, fibrosis and liver function tests in patients with non-alcoholic steatohepatitis

| Показатель | Корреляция, r | Достоверность, p |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | <i>ФНО-α</i> | |
| Альбумин | -0,42 | 0,019 |
| Фибриноген | 0,21 | 0,036 |
| Лейкоциты | 0,2 | 0,028 |
| Холестерин | 0,61 | 0,012 |
| ФЦК-18 | 0,73 | 0,039 |
| | <i>ИЛ-6</i> | |
| ФЦК-18 | 0,22 | 0,034 |
| NFS | 0,63 | 0,019 |
| | <i>рИЛ-6Р</i> | |
| АСТ | 0,62 | 0,040 |
| | <i>ИЛ-8</i> | |
| Липопротеиды высокой плотности | -0,77 | 0,03 |
| Триглицериды | 0,79 | 0,037 |
| | <i>ФЦК-18</i> | |
| АЛТ | 0,71 | 0,001 |
| АСТ | 0,69 | 0,024 |
| Скорость оседания эритроцитов | 0,23 | 0,049 |
| Глюкоза | 0,82 | 0,003 |
| Инсулин | 0,21 | 0,038 |
| НОМА-IR | 0,73 | 0,015 |
| ФНО- α | 0,73 | 0,039 |
| ИЛ-6 | 0,22 | 0,034 |

для нейтрофилов, участвующих в воспалении, а с другой – нейтрофилы обладают защитным механизмом, фагоцитируя клеточный детрит и бактерии, попадающие в печень из кишечника с портальным кровотоком. Возможно, у обследованных пациентов протективный эффект ИЛ-8 преобладал над воспалительным. В метаанализе китайских авторов также не обнаружено связи ИЛ-8 с прогрессией НАЖБП [13]. Влияние ИЛ-8 на клиническое течение НАСГ требует дальнейшего изучения и детализации.

Нами обнаружены значительный рост уровня ФЦК-18 при НАСГ и обширные корреляционные связи его с маркерами печеночно-клеточного повреждения, воспаления и ИР – с аминотрансферазами, скоростью оседания эритроцитов, ФНО- α , ИЛ-6, глюкозой, инсулином, НОМА-IR. Это подтверждало патофизиологическую роль апоптоза гепатоцитов в прогрессировании НАСГ и диагностическую значимость ФЦК-18 для распознавания НАСГ, что

согласуется с данными других исследователей [7, 8]. Перегрузка печеночных клеток липотоксичными метаболитами, дисфункция митохондрий, окислительный стресс инициируют внешний и внутренний пути апоптоза, нарушают работу инсулиновых рецепторов, а образующиеся апоптотические тельца активируют резидентные макрофаги, которые синтезируют воспалительные цитокины, хемокины, запуская воспаление, ФП и ИР.

Заключение

Нами выявлена связь развития НАСГ с увеличением сывороточных уровней цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, 6, рИЛ-6Р и ФЦК-18. Приведенные пептиды целесообразно использовать в качестве неинвазивных биомаркеров для диагностики НАСГ.

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. Работа выполнена в рамках госзадания по теме №FMEN-2022-0009 (гос. регистрация №122031100064-4). Статья подготовлена на основе исследования, проведенного в рамках реализации Программы поддержки НИОКР студентов и аспирантов ПетрГУ, финансируемой Правительством Республики Карелия (соглашение №КГРК-24/35).

Funding source. The work was carried out within the framework of state assignments on topic №FMEN-2022-0009 (state registration №122031100064-4). The research described in this publication was made possible in part by R&D Support Program for undergraduate and graduate students and postdoctoral researcher of PetrSU, funded by the Government of the Republic of Karelia (Agreement No. KGRC-24/35).

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 – аспаргатаминотрансфераза
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
рИЛ-6Р – растворимый рецептор ИЛ-6

ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ФП – фиброз печени
ФЦК-18 – фрагментированный цитокератин-18
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности
NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) – индекс фиброза печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Кривошеев А.Б., Аутеншлюс А.И., Бойко К.Ю., и др. Цитокиновый и порфириновый спектры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7): 37-42 [Krivosheev AB, Autenshlyus AI, Boyko KYu, et al. The cytokine and porphyrine spectrums in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7):37-42 (in Russian)].
- Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. 2016;150(8):1704-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.025
- Giraldez MD, Carneros D, Garbers C, et al. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):787-803. DOI:10.1038/s41575-021-00473-x
- Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А. Роль растворимого рецептора интерлейкина-6 в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;174(11):585-91 [Kurbatova IV, Topchieva LV, Dudanova OP, Shipovskaya AA. The role of the soluble interleukin-6 receptor in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;174(11):585-91 (in Russian)]. DOI:10.47056/0365-9615-2022-174-11-585-91
- Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50(4):1072-8. DOI:10.1002/hep.23050
- Eguchi A, Iwasa M, Yamada M, et al. A new detection system for serum fragmented cytokeratin 18 as a biomarker reflecting histologic

- activities of human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2022;6(8):1987-99. DOI:10.1002/hep4.1971
9. Lee J, Vali Y, Anstee Q, et al. Accuracy of cytokeratin-18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;73. DOI:10.1371/journal.pone.0238717
 10. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77. DOI:10.1002/hep.28776
 11. Fontes-Cal TCM, Mattos RT, Medeiros NI, et al. Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Front Immunol*. 2021;12:708959. DOI:10.3389/fimmu.2021.708959
 12. Auguet T, Bertran L, Binetti J, et al. Relationship between IL-8 Circulating Levels and TLR2 Hepatic Expression in Women with Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4189. DOI:10.3390/ijms21114189
 13. Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol*. 2022;13:880298. DOI:10.3389/fimmu.2022.880298
 14. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. DOI:10.1111/imr.12621
 15. Čurčić IB, Kizivat T, Petrović A, et al. Therapeutic Perspectives of IL1 Family Members in Liver Diseases: An Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1186-13. DOI:10.14218/JCTH.2021.00501
 16. Hohenester S, Kanitz V, Schiergens T, et al. IL-18 but Not IL-1 Signaling Is Pivotal for the Initiation of Liver Injury in Murine Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8602. DOI:10.3390/ijms21228602
 17. de Vasconcelos NM, Lamkanfi M. Recent insights on inflammasomes, gasdermin pores, and pyroptosis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2020;12(5):a036392. DOI:10.1101/cshperspect.a0363
 18. Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, et al. IL-6 Reduces Mitochondrial Replication, and IL-6 Receptors Reduce Chronic Inflammation in NAFLD and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1774. DOI:10.3390/ijms22041774
 19. Seo YY, Cho YK, Bae JC, et al. Tumor Necrosis Factor- α as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28(1):41-5. DOI:10.3803/EnM.2013.28.1.41
 20. Glass O, Henaou R, Patel K, et al. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated With Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2018;2(11):1344-35. DOI:10.1002/hep4.123

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2023



OMNIDOCTOR.RU



Эффекты динапении и избыточной массы тела у пациентов с язвенным колитом

Г.Р. Бикбавова^{✉1}, О.М. Драпкина², М.А. Ливзан¹, Н.С. Лисютенко¹, А.Е. Романюк¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить ассоциированные эффекты динапении и избыточной массы тела (ИЗМТ) у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное кросс-секционное исследование «случай-контроль»: 80 пациентов с ЯК разделены на группы – 14 больных с динапенией и ИЗМТ/ожирением; больные с динапенией и нормальной массой тела / дефицитом массы тела ($n=12$); больные с ИЗМТ/ожирением ($n=24$); больные с нормальной массой тела / дефицитом массы тела ($n=30$). Протокол исследования включал изучение особенностей питания, физической активности, риска нутритивной недостаточности, измерение индекса массы тела, артериального давления, проведение динамометрии, дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Оценка показателей состава крови включала исследования липидного состава крови, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , глюкозы натощак, инсулина, С-пептида, лептина, адипонектина, рецепторов лептина. В кале исследован зонулин. Статистические методы: медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q_{25} , Q_{75}), доля и стандартная ошибка доли, критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона. Для выявления статистической связи рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Статистические показатели вычислены при помощи Statistica 10.01.1011.

Результаты. Динапения в сочетании с ожирением/ИЗМТ отмечается у 17,5% пациентов с ЯК, большинство из них проявляют низкую физическую активность. Динапеническое ожирение связано с метавоспалением и повышенной проницаемостью эпителиального барьера, о чем свидетельствуют значимо более высокие показатели С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , индекса инсулинорезистентности, фекального зонулина. У пациентов с динапенией в сочетании с ИЗМТ/ожирением определены более высокие показатели лептина, уровень рецепторов лептина ниже, чем у участников других групп.

Заключение. Механизмы развития динапении у пациентов с ЯК с ИЗМТ/ожирением включают синергический эффект воспаления, инсулинорезистентности и увеличения эпителиальной проницаемости.

Ключевые слова: язвенный колит, саркопения, динапения, инсулинорезистентность, воспаление, кишечная проницаемость

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е. Эффекты динапении и избыточной массы тела у пациентов с язвенным колитом. Терапевтический архив. 2025;97(2):121–127. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203118

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effects of dynapenia and excess body weight in patients with ulcerative colitis

Galiya R. Bichavova^{✉1}, Oksana M. Drapkina², Maria A. Livzan¹, Natalia S. Lisyutenko¹, Alisa E. Romanyuk¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the associated effects of dynapenia and overweight in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. Single-center observational cross-sectional case-control study. 80 patients with UC were divided into groups: 14 UC patients with dynapenia and overweight/obesity; UC and dynapenia patients with normal body weight/body weight deficiency ($n=12$); overweight/obese UC patients ($n=24$); UC patients with normal body weight/weight deficiency bodies ($n=30$). The protocol included: the study of nutrition, physical activity, the risk of nutritional insufficiency, measurement of body mass index, blood pressure, dynamometry, duplex scanning of extracranial vessels, determination of the insulin resistance index (HOMA-IR). The assessment of blood composition parameters included studies of blood lipid composition, C-reactive protein, TNF- α , glucose, insulin, C-peptide, leptin, adiponectin, leptin receptors. Zonulin has been studied in feces. Statistical methods: median (Me), upper and lower quartiles (Q_{25} , Q_{75}); fraction and standard error of the fraction; Mann–Whitney criterion; Kruskal–Wallis criterion; Pearson's χ^2 . To identify the statistical relationship, Spearman's correlation coefficient was calculated. Statistical indicators are calculated using Statistica 10.01.1011.

Results. Dynapenia in combination with obesity/overweight is observed in 17.5% of patients with UC, most of them patients with low physical activity. Dynapenic obesity is associated with metainflammation and increased permeability of the epithelial barrier, as evidenced by significantly higher rates of C-reactive protein, TNF- α , HOMA-IR and fecal zonulin. In patients with dynapenia in combination with overweight/obesity, higher leptin levels were determined, and the leptin receptors level was lower than in participants of other groups.

Conclusion. The mechanisms of dynapenia in overweight/obese UC patients include a synergistic effect of inflammation, insulin resistance and increased epithelial permeability.

Keywords: ulcerative colitis, sarcopenia, dynapenia, insulin resistance, inflammation, intestinal permeability

For citation: Bichavova GR, Drapkina OM, Livzan MA, Lisyutenko NS, Romanyuk AE. Effects of dynapenia and excess body weight in patients with ulcerative colitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):121–127. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203118

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: galiya1976@mail.ru

[✉]Galiya R. Bichavova. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Драпкина Оксана Михайловна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Введение

Распространенность ожирения среди населения развитых и развивающихся стран приобрела масштабы пандемии [1, 2], что связывают с принятием «западного» образа жизни и питания в современном обществе. География и особенности распределения ожирения и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) имеют близкий эпидемиологический паттерн [3], а именно в различных регионах параллельно с ростом ожирения увеличивается заболеваемость ВЗК [4, 5]. Ранее одной из клинических особенностей ВЗК считался низкий индекс массы тела (ИМТ) [6], однако исследования последних десятилетий указывают на то, что ожирение часто встречается среди пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона; оно играет важную роль в их возникновении [7, 8] и негативно влияет на течение заболеваний [9]. Изменились и патогенетические представления об ожирении: висцеральная жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, синтезирующий цитокины и адипокины, некоторые из которых провоспалительные, например фактор некроза опухоли α (ФНО- α) или лептин, а другие – противовоспалительные (адипонектин). Есть гипотеза, что избыточная экспрессия различных адипокинов при висцеральном ожирении у пациентов с ВЗК потенцирует каскад воспалительных процессов [10].

Исследования демонстрируют, что от 15 до 40% больных ВЗК страдают ожирением, 20–40% имеют избыточную массу тела (ИзМТ) [6], у 17% пациентов диагностируется саркопения [11], а от 5 до 42% пациентов соответствуют критериям саркопенического ожирения [6, 12]. Механизмы развития саркопии у пациентов с ВЗК понятны и включают в себя снижение физической активности, воспаление, снижение потребления калорий, увеличение скорости метаболизма, мальабсорбцию [13], в то время как причины увеличения массы тела одновременно с саркопенией у пациентов с ЯК и болезнью Крона не ясны. Ученые пришли к выводу, что саркопения и саркопеническое ожирение – это не безопасные состояния, а предиктор неблагоприятных исходов ВЗК [14].

Диагностика саркопии и саркопенического ожирения – трудоемкий многоэтапный процесс [15]. С практической точки зрения определение динапии (снижения мышечной силы) [16], одного из трех критериев саркопии, не представляет сложности и является значимым признаком в прогнозировании неблагоприятных исходов пациентов с ЯК. В ранее опубликованных результатах мы продемонстрировали корреляционную связь динапии у больных ЯК с нутритивной недостаточностью, низкой физической активностью, искусственным вскармливанием в младенчестве и активностью воспаления [17]. Мы выявили, что у пациентов с динапией медиана ИМТ соответствовала избыточному значению, что послужило поводом для проведения более глубокого анализа этого наблюдения.

Цель исследования – оценить ассоциированные эффекты динапии и ИзМТ у пациентов с ЯК.

Материалы и методы

Одноцентровое наблюдательное кросс-секционное исследование «случай-контроль» проведено на базе БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» и Академического медицинского центра ФГБОУ ВО ОмГМУ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол заседания №97 от 12.10.2017; протокол №6 от 11.05.2023), все участники подписали информированное согласие.

Для достижения поставленной цели сформирована исследовательская когорта:

- группа 1 (основная группа) – 14 больных ЯК с динапией и ИзМТ/ожирением;
- группа 2 (группа сравнения, $n=12$) – больные ЯК и динапией с нормальной массой тела / дефицитом массы тела;
- группа 3 (группа сравнения, $n=24$) – больные ЯК с ИзМТ/ожирением;
- группа 4 (группа сравнения, $n=30$) – больные ЯК с нормальной массой тела / дефицитом массы тела.

Все пациенты с ЯК наблюдались в указанных лечебных учреждениях в 2020–2023 гг. Диагноз ЯК устанавливался на основании клинических данных, результатов лабораторного, инструментального и гистологического исследования; ведение и лечение больных осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [18]. Критерии включения пациентов с ЯК в исследование: наличие установленного диагноза ЯК, возраст от 18 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия, участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов, возраст моложе 18 лет, сахарный диабет 1-го типа, беременность, колэктомия, онкологические заболевания, инфекционный колит. Распределение пациентов с ЯК в зависимости от характеристик заболевания представлено в **табл. 1**.

Для участников исследования применяли единый протокол: опрос, анкетирование, объективное обследование, изучение и заполнение медицинской документации. Особенности питания и физической активности, риск нутритивной недостаточности изучены с использованием стандартизированных опросников [19–21]. Все вопросы оформлены в единую форму, ответы собирали в формате интервью. Исследованы антропометрические показатели (рост и масса тела), ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост (m^2); при $ИМТ \geq 25$ kg/m^2 диагностировалась ИзМТ. При помощи динамометрии определялась динапия (сила кистевого хвата, измеряемая в ньютонах: $<16Н$ у женщин и $<27Н$ у мужчин) [22]. Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась по показателю НОМА-ИР (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле:

$$НОМА-ИР = \text{инсулин натощак, мкЕд/мл} \times \text{гликемия натощак, ммоль/л} / 22,5.$$

Наличие ИР констатировалось при значении $НОМА-ИР > 2,7$. Пациентам выполнено дуплексное скани-

Информация об авторах / Information about the authors

Ливзан Мария Анатольевна – член-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Лисютенко Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Natalia S. Lisutenko. ORCID: 0000-0003-4088-240X

Alisa E. Romanyuk. ORCID: 0000-0001-6308-4377

Таблица 1. Распределение пациентов с ЯК в зависимости от характеристик основного заболевания
Table 1. Distribution of patients with ulcerative colitis (UC) by the characteristics of the underlying disease

| Критерий | Все пациенты с ЯК (n=80), абс. (%) | Группа 1 (n=14, 17,5%), абс. | Группа 2 (n=12, 15%), абс. | Группа 3 (n=24, 30%), абс. | Группа 4 (n=30, 37,5%), абс. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| <i>Течение заболевания</i> | | | | | |
| Острое | 16 (20) | 2 | 3 | 2 | 9 |
| Хроническое рецидивирующее | 45 (56) | 8 | 7 | 14 | 16 |
| Хроническое непрерывное | 19 (24) | 4 | 2 | 8 | 5 |
| <i>Степень тяжести текущей атаки по классификации Truelove–Witts</i> | | | | | |
| Легкая | 18 (22,5) | 3 | 1 | 5 | 9 |
| Среднетяжелая | 37 (46,25) | 7 | 5 | 11 | 13 |
| Тяжелая | 19 (23,75) | 3 | 5 | 7 | 5 |
| Ремиссия | 6 (7,5) | 1 | 1 | 1 | 3 |
| <i>Протяженность макроскопического поражения при эндоскопическом исследовании толстой кишки (Монреальская классификация)</i> | | | | | |
| Тотальное | 45 (56,25) | 10 | 7 | 14 | 14 |
| Левостороннее | 29 (36,25) | 3 | 5 | 9 | 12 |
| Проктит | 6 (7,5) | 1 | 0 | 1 | 4 |

рование экстракраниальных сосудов на аппарате EPIQ 7 с датчиком L 12-3 (Philips Ultrasound, Inc., США).

Медиана ИМТ у пациентов 1-й группы составила 28,75 [27,0; 32,8], 2-й группы – 19,45 [17,65; 22,35], 3-й группы – 29,4 [27,15; 30,95], 4-й группы – 21,55 [20,4; 22,7] кг/м².

Оценка показателей состава крови включала исследования: содержание общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов; показатели, ассоциированные с воспалением – С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α ; показатели углеводного обмена – глюкоза крови натощак, инсулин, С-пептид; адипокины – лептин, адипонектин, а также рецепторы лептина (РЛ).

Исследование РЛ проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Cloud-Clone на планшетном фотометре iMark, BIORAD (США). Исследование ФНО- α , инсулина, С-пептида проводилось методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест», исследование лептина – тест-системы ELISA (DBC, Canada), адипонектина – тест-системы ELISA (Mediagnost, Germany). Содержание фекального зонулина оценивали методом ИФА с использованием тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия).

Статистические методы: для описания количественных признаков с альтернативным распределением рассчитывали медиану (*Me*), верхний и нижний квартили (*Q25*, *Q75*). Для сравнения двух групп по количественному признаку применяли критерий Манна–Уитни, для сравнения нескольких групп по количественному признаку – критерий Краскела–Уоллиса, для сравнения групп по качественным бинарным признакам – χ^2 Пирсона. Для выявления статистической связи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Перечисленные статистические показатели вычисляли при помощи программы Statistica 10.01.1011.

Результаты

Значимых различий по характеру течения ($p=0,476$), степени тяжести текущей атаки ($p=0,833$) и макроскопиче-

ской протяженности процесса в толстой кишке ($p=0,572$) в группах нет. Ведение и медикаментозная терапия ЯК осуществлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [18] с назначением препаратов из группы 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортико-стероидов, иммунодепрессантов и генно-инженерной биологической терапии. Проведен анализ влияния медикаментов на появление динапении и ИзМТ в группах пациентов; значимой разницы не выявлено (во всех случаях $p>0,05$).

Общая характеристика участников исследования представлена в **табл. 2**. Пациенты с ИзМТ/ожирением с динапенией и без нее старше пациентов с нормальной массой / дефицитом массы тела. Среди пациентов с динапенией как с нормальной массой тела, так и с ожирением преобладают женщины, в то время как в группе пациентов без динапении с ИзМТ/ожирением преобладают мужчины. Связи продолжительности заболевания с развитием динапении нет ($p=0,910$). У 17 (21,25%) участников исследования отмечалась артериальная гипертензия (АГ), значимо чаще она встречалась у пациентов с ИзМТ/ожирением (в группе 1 и 3).

По данным опросника SaskIBD-NR Tool для оценки риска мальнутриции у пациентов с ВЗК выявлено, что более высокий балл мальнутриции отмечается у больных ЯК с динапенией с нормальной/недостаточной массой тела (группа 2), медиана – 7,0 [3,5; 8,0], в то время как у пациентов группы 1 медиана 3,5 [3,0; 6,0], группы 3 – 3,0 [2,0; 3,0], группы 4 – 3,0 [2,0; 6,0]; отличие статистически не значимо ($p=0,072$). Аналогичная тенденция отмечена при использовании опросника NS-IBD 2021: в группе 2 медиана составляет 3,5 балла [1,5; 4,0], в группе 1 – 1,0 [0,0; 2,0], в группе 3 – 1,0 [0,0; 2,0], в группе 4 – 1,0 [0,0; 3,0]; отличие не значимо ($p=0,074$).

Больные ЯК с динапенией и нормальной массой тела, по данным нашего исследования, значимо чаще употребляют продукты фастфуда ($p=0,043$). Различий по частоте и количеству употребления фруктов и овощей, мяса, сладких газированных напитков, а также кофе и чая с сахаром в исследуемых группах не выявлено (для критерия Краскела–Уоллиса во всех случаях $p>0,05$).

Таблица 2. Общая характеристика и сопутствующая патология у пациентов с ЯК по группам**Table 2. General characteristics and comorbidities in patients with UC by group**

| | Группа 1, n=14 | Группа 2, n=12 | Группа 3, n=24 | Группа 4, n=30 | Уровень значимости <i>p</i> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------------------|
| Пол | жен – 11, муж – 3 | жен – 11, муж – 1 | жен – 5, муж – 19 | жен – 18, муж – 12 | <i>p</i> для χ^2 Пирсона 0,00009 |
| | Попарное сравнение подгрупп, точный критерий Фишера, двусторонний вариант: $p_{1-2}=0,598; p_{2-3}=0,000; p_{1-3}=0,000; p_{1-4}=0,313; p_{3-4}=0,006; p_{2-4}=0,066$ | | | | |
| Возраст, лет | 44,0 [35; 60] | 32,0 [27,0; 35,5] | 47 [42; 58,5] | 34 [28; 42] | <i>p</i> для критерия Краскела–Уоллиса <0,001 |
| | Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,000; p_{2-3}=0,000; p_{1-3}=0,664; p_{1-4}=0,007; p_{3-4}=0,000; p_{2-4}=0,300$ | | | | |
| Возраст на момент дебюта ЯК, лет | 41 [28; 57] | 28,5 [19; 30] | 42 [32; 49,5] | 30 [24; 34] | <i>p</i> для критерия Краскела–Уоллиса <0,001 |
| | Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,020; p_{2-3}=0,000; p_{1-3}=0,846; p_{1-4}=0,016; p_{3-4}=0,000; p_{2-4}=0,198$ | | | | |
| Сахарный диабет 2-го типа | 1 | 0 | 1 | 0 | <i>p</i> для χ^2 Пирсона = 0,459 |
| АГ | 5 | 0 | 10 | 2 | <i>p</i> для χ^2 Пирсона = 0,00009 |
| | Попарное сравнение подгрупп, точный критерий Фишера, двусторонний вариант: $p_{1-2}=0,043; p_{2-3}=0,015; p_{1-3}=0,496; p_{1-4}=0,025; p_{3-4}=0,003; p_{2-4}=1,0$ | | | | |

Таблица 3. Лабораторные показатели воспаления у пациентов с ЯК по группам**Table 3. Laboratory markers of inflammation in UC patients by group**

| | Группа 1, n=14 | Группа 2, n=12 | Группа 3, n=24 | Группа 4, n=30 | <i>p</i> для критерия Краскела–Уоллиса |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------|
| СРБ, мг/л | 11,16 [4,56; 14,40] | 10,10 [2,11; 12,85] | 6,01 [1,70; 14,40] | 1,10 [0,40; 5,64] | 0,002 |
| | Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,402; p_{2-3}=0,959; p_{1-3}=0,313; p_{1-4}=0,001; p_{3-4}=0,003; p_{2-4}=0,039$ | | | | |
| ФНО- α , пг/мл | 1,16 [0,82; 1,99] | 0,92 [0,41; 1,26] | 1,1 [0,82; 1,58] | 0,48 [0,14; 1,03] | 0,004 |
| | Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,320; p_{2-3}=0,208; p_{1-3}=0,845; p_{1-4}=0,017; p_{3-4}=0,001; p_{2-4}=0,123$ | | | | |

У пациентов с динапенией (группы 1 и 2) выявлена близкая к значимой связь динапении с низкой физической активностью (*p* для критерия Краскела–Уоллиса 0,057).

Проведено сравнение показателей СРБ и ФНО- α по группам пациентов (табл. 3). У пациентов без динапении с нормальной массой тела (группа 4) уровень СРБ и ФНО- α значимо ниже, чем у пациентов других групп, в то время как у пациентов с динапеническим ожирением / ИзМТ СРБ и ФНО- α имеют более высокие значения.

Показатели липидного спектра у пациентов с ЯК не превышают референсных значений. Медиана ОХ составила 4,5 [3,9; 5,1] ммоль/л, триглицеридов – 1,06 [0,82; 1,43] ммоль/л, ЛПВП – 1,3 [1,07; 1,51] ммоль/л, ЛПНП – 2,9 [2,5; 3,5] ммоль/л, ЛПОНП – 0,48 [0,37; 0,65] ммоль/л. При сравнении липидного профиля по группам выявлено (табл. 4), что значимо более высокие значения ОХ, триглицеридов и ЛПНП отмечаются у пациентов с ИзМТ/ожирением как с динапенией, так и без нее. При попарном сравнении показателей ЛПВП в группах значимых различий не обнаружено (во всех случаях $p > 0,05$) (см. табл. 4).

Медиана комплекса интима–медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) у пациентов всех групп не превышала 0,9 мм. Значимо более высокий показатель КИМ наблюдался у пациентов без динапении с ИзМТ/ожирением по сравнению с пациентами без динапении с нормальной массой тела / дефицитом массы тела (см. табл. 4).

При сравнении групп по уровню фекального зонулина выявлены значимо более высокие показатели в группе больных ЯК с динапенией и ИзМТ/ожирением по сравнению с больными ЯК с динапенией и нормальной массой тела/дефицитом массы тела ($p=0,007$).

Уровень инсулина, С-пептида и НОМА-IR в подгруппе пациентов с динапенией и ИзМТ/ожирением значимо выше, чем в других группах (табл. 5). Примечательно, что уровень инсулина и НОМА-IR в группе 1 выше, чем в группе 3. Очевидно, уменьшение объема мышечной массы приводит к снижению чувствительности к инсулину у пациентов 1-й группы.

Более высокие показатели лептина отмечаются в группе пациентов с ЯК и динапеническим ожирением/ИзМТ, в то время как уровень РЛ выше в группах пациентов без ожирения/ИзМТ (табл. 6).

Обсуждение

Динапения в сочетании с ожирением и ИзМТ отмечается у 17,5% пациентов с ЯК, медиана возраста которых 44 [35; 60] лет, большинство из них женщины, а также пациенты с низкой физической активностью. Впервые продемонстрировано, что динапеническое ожирение у пациентов с ЯК связано с метавоспалением, о чем свидетельствуют значимо более высокие показатели СРБ и ФНО- α , а также индекса ИР. У пациентов с динапенией в сочетании с ИзМТ/

Таблица 4. Показатели липидного спектра и КИМ ОСА у пациентов с ЯК по группам**Table 4. Lipid spectrum and intima-media complex of the common carotid artery in UC patients by group**

| | Группа 1, n=14 | Группа 2, n=12 | Группа 3, n=24 | Группа 4, n=30 | p для критерия Краскела–Уоллиса |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| ОХ, ммоль/л | 4,6 [3,9; 6,0] | 3,90 [3,3; 4,6] | 4,7 [4,2; 5,6] | 4,4 [3,9; 5,1] | 0,066 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,046; p_{2-3}=0,008; p_{1-3}=0,962; p_{1-4}=0,431; p_{3-4}=0,257; p_{2-4}=0,082$ | | | | | |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,4 [1,0; 1,6] | 1,1 [0,7; 1,3] | 1,4 [1,0; 1,5] | 0,9 [0,7; 1,0] | 0,012 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,046; p_{2-3}=0,044; p_{1-3}=0,961; p_{1-4}=0,016; p_{3-4}=0,008; p_{2-4}=0,690$ | | | | | |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,3 [2,6; 4,1] | 2,4 [1,9; 2,8] | 3,2 [2,9; 3,7] | 2,8 [2,4; 3,2] | 0,003 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,004; p_{2-3}=0,000; p_{1-3}=0,736; p_{1-4}=0,105; p_{3-4}=0,031; p_{2-4}=0,67$ | | | | | |
| КИМ ОСА справа, мм | 0,75 [0,60; 0,95] | 0,69 [0,50; 0,75] | 0,89 [0,74; 1,09] | 0,70 [0,60; 0,80] | 0,008 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,231; p_{2-3}=0,022; p_{1-3}=0,273; p_{1-4}=0,215; p_{3-4}=0,000; p_{2-4}=0,483$ | | | | | |
| КИМ ОСА слева, мм | 0,80 [0,70; 0,90] | 0,66 [0,60; 0,80] | 0,85 [0,70; 1,09] | 0,70 [0,52; 0,80] | 0,001 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,176; p_{2-3}=0,003; p_{1-3}=0,329; p_{1-4}=0,122; p_{3-4}=0,000; p_{2-4}=0,731$ | | | | | |

Таблица 5. Показатели углеводного обмена у пациентов с ЯК по группам**Table 5. Carbohydrate metabolism indicators in patients with UC by group**

| | Группа 1, n=14 | Группа 2, n=12 | Группа 3, n=24 | Группа 4, n=30 | p для критерия Краскела–Уоллиса |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|
| Инсулин, мМЕ/л | 3,6 [1,6; 9,7] | 0,2 [0,2; 3,9] | 1,1 [0,7; 3,6] | 0,7 [0,2; 1,5] | 0,001 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,023; p_{2-3}=0,097; p_{1-3}=0,029; p_{1-4}=0,000; p_{3-4}=0,020; p_{2-4}=0,042$ | | | | | |
| С-пептид, нг/мл | 3,7 [1,3; 8,9] | 0,5 [0,5; 1,2] | 1,9 [0,8; 4,5] | 0,8 [0,6; 1,4] | 0,0008 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,004; p_{2-3}=0,024; p_{1-3}=0,201; p_{1-4}=0,000; p_{3-4}=0,006; p_{2-4}=0,581$ | | | | | |
| НОМА-IR | 0,8 [0,5; 1,7] | 0,1 [0,0; 1,1] | 0,4 [0,2; 0,8] | 0,1 [0,1; 0,4] | 0,002 |
| Попарное сравнение подгрупп, критерий Манна–Уитни: $p_{1-2}=0,159; p_{2-3}=0,000; p_{1-3}=0,511; p_{1-4}=0,000; p_{3-4}=0,012; p_{2-4}=0,813$ | | | | | |

ожирением выявлены более высокие показатели лептина, а уровень РЛ значимо ниже, чем у участников других групп. Выявлен более высокий показатель фекального зонулина у пациентов основной группы, что указывает на повышение эпителиальной проницаемости у этой категории больных.

Наше исследование демонстрирует, что мальнутриция и системное воспаление влияют на развитие динапении у пациентов с ЯК с нормальной массой тела или ее дефицитом. Такое наблюдение согласуется с результатами ранее проведенных работ, в которых также показан вклад хронического системного воспаления, мальнутриции и снижения потребления пищи. Мы считаем, что указанные факторы влияют на метаболизм, приводя к повышению расхода энергии в покое и к увеличению мышечного катаболизма [23].

Группа пациентов с ЯК с ИзМТ/ожирением без динапении характеризуется значимо более высокими показателями уровня ОХ, триглицеридов, ЛПНП, толщины КИМ ОСА, а также коморбидностью в виде сочетания ЯК и АГ. Обращает на себя внимание, что пациенты с ИзМТ/ожирением значимо старше пациентов с нормальной массой тела / дефицитом массы тела. G. Losurdo и соавт. обнаружили схожие результаты [24]. Результаты исследования указывают на необходимость регулярного

контроля цифр артериального давления, липидного состава крови и дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов с целью своевременной диагностики АГ и профилактики кардиоваскулярной патологии у пациентов с ЯК и ИзМТ/ожирением. Схематичное изображение результатов исследования представлено на рис. 1.

Закключение

Научно-технический прогресс затронул все сферы жизни человека – от рождения, рациона питания, объема физической активности до современных лечебно-диагностических подходов, что в совокупности привело к значительному патоморфозу многих нозологий, не исключение и ВЗК: увеличивается продолжительность жизни пациентов [25, 26], формируется новый тип мультиморбидности с возрастанием доли больных с метаболическим синдромом, кардиоваскулярной патологией [26, 27] и саркопеническим ожирением [28].

В представленной работе мы продемонстрировали, что механизмы развития динапении у пациентов с ЯК с ИзМТ/ожирением включают синергический эффект хронического воспаления, ИР и увеличения эпителиальной проницаемости, что, вероятно, связано с изменением состава микрофлоры кишечника с вовлечением оси «микробиом –

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ИзМТ – избыточная масса тела
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общей сонной артерии
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
 ОХ – общий холестерин
 РЛ – рецепторы лептина
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288–98. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8
- Bacha R, Bouhnik Y, Serrero M, et al. Obesity in adult patients with inflammatory bowel disease: Clinical features and impact on disability. A cross-sectional survey from the GETAID. *Dig Liver Dis*. 2023;55(12):1632–9. DOI:10.1016/j.dld.2023.05.008
- Ng S, Shi H, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42. DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.001
- Michalak A, Kasztelan-Szczerbińska B, Cichoz-Lach H. Impact of obesity on the course of management of inflammatory bowel disease – a review. *Nutrients*. 2022;14(19):3983. DOI:10.3390/nu1419398
- Gholami M. Novel genetic association between obesity, colorectal cancer, and inflammatory bowel disease. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;23(1):739–44. DOI:10.1007/s40200-023-01343-w
- Jarmakiewicz-Czaja S, Sokal A, Filip R. What was first, obesity or inflammatory bowel disease? What does the gut microbiota have to do with it? *Nutrients*. 2020;12(10):3073. DOI:10.3390/nu12103073
- Ghusn W, Loftus EV Jr, Johnson AM. Reviewing the impact of obesity on inflammatory bowel disease and considerations for optimizing management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(4):268–75. DOI:10.1097/MOG.0000000000001025
- Johnson AM, Loftus EV Jr. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(4):183–90. DOI:10.4103/sjg.sjg_30_21
- Fatani H, Oлару A, Stevenson R, et al. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 42(8):1276–91. DOI:10.1016/j.clnu.2023.05.002
- Ryan E, McNicholas D, Creavin B, et al. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):67–73. DOI:10.1093/ibd/izy212
- Donnelly M, Driever D, Ryan EJ, et al. Obesity, Sarcopenia and Myosteatosis: Impact on Clinical Outcomes in the Operative Management of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(9):1517–28. DOI:10.1093/ibd/izad225
- Ge X, Xia J, Wu Y, et al. Sarcopenia assessed by computed tomography is associated with colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(3):410–8. DOI:10.1038/s41430-021-00953-y
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В. Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):88–97 [Bikbavova GR, Livzan MA, Tikhonravova DV. All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):88–97 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2023-3-88-97
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Драпкина О.М., и др. Саркопения и ди-напения у больных язвенным колитом (кросс-секционное observa-ционное исследование). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024;79(2):112–22 [Bikbavova GR, Livzan MA, Drapkina OM, et al. Sarcopenia and dinapenia in patients with ulcerative colitis (cross-sectional observational study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):112–22 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn17389
- Язвенный колит. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/193_2. Ссылка активна на 21.07.2024 [Ministry of Health of the Russian Federation. Iazvennyi kolit. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/193_2. Accessed: 21.07.2024 (in Russian)].
- Шачкуче А. Введение в программу CINDI. *Профилактическая медицина*. 2017;20(2):5–9 [Shachkute A. Introduction. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2017;20(2):5–9 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20172025-9
- Haskey N, Pena-Sanchez JN, Jones JL, Fowler SA. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(4):756–62. DOI:10.6133/apjcn.112017.01
- Fiorindi C, Dragoni G, Scaringi S, et al. Relationship between Nutritional Screening Tools and GLIM in Complicated IBD Requiring Surgery. *Nutrients*. 2021;13(11):3899. DOI:10.3390/nu13113899
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Beaudart C, Sanchez-Rodriguez D, Locquet M, et al. Malnutrition as a strong predictor of the onset of sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(12):2883. DOI:10.3390/nu1112288
- Losurdo G, La Fortezza RF, Iannone A, et al. Prevalence and associated factors of obesity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(47):7528. DOI:10.3748/wjg.v26.i47.7528
- Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27–35 [Maev IV, Shelygin YA, Skalinskaya MI, et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1219
- Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66. DOI:10.1038/s41575-020-00360-x
- He J, Zhang S, Qiu Y, et al. Ulcerative colitis increases risk of hypertension in a UK biobank cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(1):19–30. DOI:10.1002/uefg.12351
- Dhaliwal A, Quinlan JI, Overthrow K, et al. Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients*. 2021;13(2):656. DOI:10.3390/nu13020656

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2024



Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у стационарных пациентов с язвенным колитом

А.А. Лишинская¹, О.В. Князев^{✉1}, А.В. Каграманова¹, Н.А. Фадеева¹⁻³, Г.А. Дудина¹, М.Ю. Тимановская¹, К.К. Носкова¹, А.И. Парфенов¹

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;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при воспалительных заболеваниях кишечника примерно в 3 раза выше, чем в общей популяции, и приводит к увеличению риска смертности в 2 раза. Максимальный риск ВТЭО является самым высоким во время госпитализации пациента в стационар.

Цель. Провести сравнительную оценку совокупного риска развития ВТЭО у стационарных пациентов с язвенным колитом (ЯК) с первичной профилактикой и без первичной профилактики ВТЭО.

Материалы и методы. В 2020 г. антикоагулянтная терапия пациентам с ЯК осуществлялась в случае развития острого венозного тромбоза, а в 2022 г. первичная тромбопрофилактика у пациентов с ЯК с умеренным и высоким риском ВТЭО проводилась в соответствии с данными, полученными при ранее проведенном анализе факторов риска развития ВТЭО у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, находящихся в стационаре. Профилактика ВТЭО пациентам с ЯК проводилась низкомолекулярным гепарином (НМГ) – надрупарином кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ антиХа) в сутки подкожно на протяжении всего пребывания в круглосуточном стационаре.

Результаты. В 2020 г. венозные тромбозы диагностированы у 16 (1,8%) пациентов с ЯК, из них венозные тромбозы нижних конечностей – у 3 (0,3%) пациентов, венозные тромбозы верхних конечностей – у 7 (0,8%), тромбозы ветвей легочной артерии – у 2 (0,2%), сочетанные тромбозы – у 4 (0,5%). В 2022 г. венозные тромбозы диагностированы у 5 (0,5%) пациентов с ЯК, из них венозные тромбозы нижних конечностей – у 1 (0,1%) пациента, венозные тромбозы верхних конечностей – у 3 (0,3%), тромбозы ветвей легочной артерии – у 1 (0,1%). Таким образом, первичная профилактика НМГ достоверно снижает риск ВТЭО у госпитализированных пациентов с ЯК (относительный риск 0,285, 95% доверительный интервал 0,103–0,774; $\chi^2=6,917$; $p=0,009$).

Заключение. Полученные нами результаты демонстрируют, что первичная профилактика НМГ достоверно снижает риск развития ВТЭО у госпитализированных в круглосуточный стационар пациентов с ЯК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, венозные тромбоэмболические осложнения, факторы риска, профилактика, язвенный колит

Для цитирования: Лишинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Дудина Г.А., Тимановская М.Ю., Носкова К.К., Парфенов А.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у стационарных пациентов с язвенным колитом. Терапевтический архив. 2025;97(2):128–136. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203120

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются опасным для жизни, но потенциально предотвратимым осложнением воспалительных заболеваний ки-

шечника (ВЗК). Частота ВТЭО при ВЗК примерно в 3 раза выше, чем в общей популяции, и приводит к увеличению риска смертности в 2 раза [1]. Абсолютный риск ВТЭО является самым высоким во время госпитализации пациента

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: oleg7@bk.ru

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

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

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

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

Фадеева Нина Александровна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием филиала ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист организационно-методического отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Nina A. Fadeeva. ORCID: 0000-0002-0524-2514

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Galina A. Dudina. ORCID: 0000-0001-9673-1067

Тимановская Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника, гастроэнтеролог отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Maria Yu. Timanovskaya. ORCID: 0000-0002-7937-2346

Носкова Карина Кадиевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

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

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

Prevention of venous thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis

Albina A. Lishchinskaya¹, Oleg V. Knyazev^{✉1}, Anna V. Kagramanova¹, Nina A. Fadeeva¹⁻³, Galina A. Dudina¹, Maria Yu. Timanovskaya¹, Karina K. Noskova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. The incidence of venous thromboembolic complications (VTEC) in patients with inflammatory bowel diseases is approximately 3 times higher than in the general population and leads to a 2-fold increase in the risk of mortality. The risk of VTEC is the highest during the patient's hospital stay.

Aim. To compare the overall VTEC risk in inpatients with ulcerative colitis (UC) with and without VTEC primary prevention.

Materials and methods. In 2020, anticoagulant therapy was used for patients with UC in the case of acute venous thrombosis, and in 2022, primary thromboprophylaxis in patients with UC with moderate and high VTEC risk was based on the data obtained from the previous analysis of VTEC risk factors in inpatients with inflammatory bowel diseases. VTEC prophylaxis in UC patients was performed with a low molecular weight heparin (LMWH) – calcium nadroparin – at a dose of 0.3 mL (2850 IU anti-Xa) per day subcutaneously throughout the stay in the round-the-clock hospital.

Results. In 2020, venous thrombosis was diagnosed in 16 (1.8%) patients with UC, including venous thrombosis of the lower extremities in 3 (0.3%) patients, venous thrombosis of the upper extremities in 7 (0.8%), pulmonary embolism in 2 (0.2%), and combined thrombosis in 4 (0.5%). In 2022, venous thrombosis was diagnosed in 5 (0.5%) patients with UC, including venous thrombosis of the lower extremities in 1 (0.1%) patient, venous thrombosis of the upper extremities in 3 (0.3%), and pulmonary embolism in 1 (0.1%). Thus, primary prevention with an LMWH significantly reduces the risk of VTEC in hospitalized patients with UC (relative risk 0.285, 95% confidence interval 0.103–0.774; $\chi^2=6.917$; $p=0.009$).

Conclusion. Our results demonstrate that primary prevention with an LMWH significantly reduces the risk of VTEC in patients with UC hospitalized in a round-the-clock hospital.

Keywords: inflammatory bowel diseases, venous thromboembolic complications, risk factors, prevention, ulcerative colitis

For citation: Lishchinskaya AA, Knyazev OV, Kagramanova AV, Fadeeva NA, Dudina GA, Timanovskaya MYu, Noskova KK, Parfenov AI. Prevention of venous thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(2):128–136. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203120

в стационар. Это обстоятельство привело к необходимости разработки рекомендаций по тромбопрофилактике всем пациентам с ВЗК, находящимся в круглосуточном стационаре.

Обеспечение своевременной и адекватной медицинской помощи стационарным пациентам с ВЗК имеет решающее значение для улучшения краткосрочных и долгосрочных результатов терапии ВЗК. После купирования симптомов обострения заболевания в стационаре пациенты с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) сохраняют риск повторной госпитализации и развития осложнений после выписки, включая венозные тромбозы и инфекции. Терапевтические меры, предпринимаемые в стационаре, могут снизить риск повторных обострений, смертность, а также предотвратить развитие осложнений у больных ВЗК и значительно улучшить исходы заболевания у данной категории пациентов. Профилактика тромбозов является важным компонентом медицинской помощи пациентам с ВЗК. Ретроспективные и проспективные исследования выявили повышенную распространенность тромбозов у пациентов с ВЗК. Некоторые из этих ВТЭО обуславливают тяжелую клиническую картину, включая церебральный венозный тромбоз, эмболию легочной артерии и тромбоз крупных сосудов, в том числе нижней полой вены [2].

Несмотря на широкое признание необходимости проведения профилактики ВТЭО у стационарных пациентов с ВЗК, в реальной клинической практике данный вид лечения применяется ограниченно, что во многом связано с недостаточной осведомленностью гастроэнтерологов и хирургов о необходимости такого лечения, противоречивостью мнений о продолжительности такого лечения, отсутствием в отечественном здравоохранении соответствующих клинических рекомендаций [3].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что профилактику ВТЭО с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ), нефракционированного гепарина или фондапаринукса натрия следует проводить у всех госпитализированных больных в фазе обострения ВЗК без выраженного кровотечения. Целевое международное нормализованное отношение (МНО) при тромбопрофилактике у пациентов с ВЗК должно составлять 2,0–3,0 [4]. Показано, что антикоагулянтная тромбопрофилактика у стационарных пациентов с ВЗК уменьшает риск тромбоза эмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей более чем в 2 раза [5]. Дополнительное указание на целесообразность профилактики – возраст старше 40 лет и наличие других факторов риска. Профилактика ВТЭО у пациентов с ВЗК должна проводиться от 6 до 21 сут с момента госпитализации до восстановления двигательной активности или выписки из стационара. Решение о продлении антикоагулянтной профилактики должно приниматься индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы и риска кровотечений [5].

Зарубежные исследователи рекомендуют также проводить антикоагулянтную тромбопрофилактику у стационарных пациентов с ВЗК, в том числе по показаниям, не связанным непосредственно ВЗК, например при длительном постельном режиме у пациентов с ремиссией ВЗК. Данная рекомендация основана на том, что госпитализированные пациенты с ВЗК даже при наличии клинической ремиссии имеют более высокий риск ВТЭО по сравнению с пациентами без ВЗК (для всех пациентов с ВЗК относительный риск – ОР 2,1; 95% доверительный интервал – ДИ 1,4–3,2, для пациентов в стадии ремиссии ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,9) [6]. Имеются данные, что абсолютный риск ВТЭО среди госпитализированных больных ВЗК в ста-

дии ремиссии (20,9/1000 человеко-лет) в 3 раза выше, чем среди амбулаторных пациентов с ВЗК в фазе обострения (6,4/1000 человеко-лет), и более чем в 20 раз выше по сравнению с амбулаторными больными ВЗК в фазе ремиссии (0,9/1000 человеко-лет) [3, 6]. В рекомендациях Канадской ассоциации гастроэнтерологов (2014 г.) содержатся уточняющие положения о том, что антикоагулянтная тромбопрофилактика не требуется лицам с плановой госпитализацией продолжительностью менее 48 ч для проведения диагностических процедур или нехирургического лечения. Также говорится, что следует назначать антикоагулянтную профилактику стационарным пациентам с неактивным течением ВЗК, находящимся на лечении более 3 дней, так как это может являться фактором риска ВТЭО из-за ограничения мобильности таких больных. Есть уточнения, касающиеся того, что антикоагулянтная профилактика ВТЭО является в значительной мере безопасным методом лечения и поэтому может применяться у госпитализированных пациентов с ВЗК, имеющих минимальное или умеренное кровотечение [7].

Показано, что частота кровотечений у пациентов с ВЗК не имеет достоверного увеличения на фоне тромбопрофилактики гепарином (9,1 у пациентов, получающих гепарин, против 4,2 в группе контроля на 100 человеко-лет; $p=0,55$). В контролируемом клиническом исследовании сообщалось об отсутствии кровотечений у 61 пациента с активным течением ВЗК, получавших гепарин [8]. В педиатрической практике наиболее распространенным методом профилактики в настоящее время является эноксапарин в дозе 1 ЕД/кг подкожно, вводимый дважды в сутки. В отличие от этого современные рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания предлагают дозу 1 ЕД/кг в сутки, до 100 ЕД [9].

Степень риска венозной тромбоэмболии (ВТЭО) подразделяется на очень низкую, низкую, умеренную и высокую [10]. Вероятность ВТЭО в этих группах без проведения профилактического лечения составляет соответственно 0,5, 1,5, 3 и 6%. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями амбулаторные пациенты с обострением ВЗК имеют низкий риск возникновения ВТЭО, тогда как стационарные больные с обострением ВЗК попадают в группу умеренного риска по развитию ВТЭО. К пациентам с высоким риском ВТЭО относятся госпитализированные больные с обострением ВЗК, имеющие дополнительные факторы риска: хирургическое вмешательство, выполненное на кишечнике, наследственная тромбофилия, лечение сопутствующих онкологических заболеваний, наличие ВТЭО в анамнезе на фоне большого хирургического вмешательства у лиц 40–60 лет, большие операции у лиц старше 60 лет, искусственная вентиляция легких.

Вероятность ВТЭО при ВЗК увеличивается при сопутствующем активном злокачественном новообразовании (метастазы, химиотерапия, лучевая терапия в предшествующие 6 мес), ВТЭО в анамнезе, ограниченной подвижности (постельный режим 3 сут и более). Риск ВТЭО увеличивается при травме или операции в предшествующий месяц, возрасте 70 лет и более, сердечной и/или дыхательной недостаточности, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, остром инфекционном заболевании, диффузных заболеваниях соединительной ткани, ожирении, патогенетической терапии ВЗК (глюкокортикоиды – ГК, азатиоприн, метотрексат), приеме контрацептивов, беременности [3, 4, 7].

В настоящее время уже накоплены данные, позволяющие выделить группы пациентов с ВЗК, которым необхо-

Таблица 1. Пациенты, которым необходимо проводить профилактику венозной тромбоэмболии

Table 1. Recommendations for the prevention and treatment of thrombosis in patients with inflammatory bowel diseases (IBD)

| Тип пациентов с ВЗК | Рекомендованный метод профилактики ВТЭО |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Госпитализированные по другим (-ой) причинам (-е), не имеющим отношения к ВЗК, или в состоянии клинической ремиссии | Фармакологическая профилактика ВТЭО ¹ |
| Госпитализированные с умеренной/тяжелой степенью обострения ВЗК без тяжелого кровотечения ² | Фармакологическая профилактика ВТЭО |
| Госпитализированные с умеренной/тяжелой степенью обострения ВЗК и тяжелым кровотечением | Механическая (компрессионная) профилактика ВТЭО с использованием перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей |
| При проведении общих или абдоминальных оперативных вмешательств | Фармакологическая профилактика ВТЭО |
| Обострение ВЗК в амбулаторных условиях, не требующее госпитализации | Профилактика ВТЭО не требуется |

¹Фармакологическая профилактика ВТЭО должна проводиться с помощью НМГ, низких доз нефракционированного гепарина или фондапаринукса; ²тяжелое кровотечение – клинически выраженное кровотечение с развитием гемодинамической нестабильности.

димо проводить профилактику ВТЭО. Общие принципы профилактики и лечения тромбозов у пациентов с ВЗК представлены в табл. 1, 2 [7, 11, 12].

Проведенный нами ранее анализ продемонстрировал, что такие факторы, как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия ГК, протяженность поражения кишки у больных ВЗК, генетические факторы, должны учитываться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных ЯК и БК как факторы риска развития ВТЭО [13].

Цель исследования – сравнительная оценка совокупного риска развития ВТЭО у стационарных пациентов с ЯК с первичной профилактикой НМГ и без первичной профилактики НМГ с учетом степени и факторов риска ВТЭО.

Материалы и методы

В отделении патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» проведена оценка клинического состояния 887 (100%) и 973 (100%) пациентов с ЯК, находившихся на лечении в 2020 и 2022 г. соответственно без предшествующих оперативных вмешательств.

В 2020 г. антикоагулянтная терапия пациентам с ЯК осуществлялась в случае развития острого венозного тромбоза нижних и/или верхних конечностей, тромбозов ветвей легочной артерии, сочетанных тромбозов.

В 2022 г. первичная тромбопрофилактика у пациентов с ЯК с умеренным и высоким риском ВТЭО проводилась

Таблица 2. Рекомендации по профилактике и лечению тромбоза у пациентов с ВЗК**Table 2. Recommendations for the prevention and treatment of thrombosis in patients with IB D**

| Группа риска | Оценка состояния | Рекомендация |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все пациенты с ВЗК | Активное течение, серьезное обострение заболевания | Незамедлительное начало лечения основного заболевания |
| | Кардиоваскулярные факторы риска | Коррекция факторов риска |
| | Семейная история тромбозов | Прекратить прием гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии |
| | Курение | Прекращение курения |
| | Дефицит витамина В ₁₂ или фолиевой кислоты | Коррекция дефицита витаминов |
| Высокий риск тромбозов | Госпитализация или наследственная тромбофилия | Компрессионные эластические чулки или перемежающаяся пневматическая компрессия |
| | Иммобилизация | Ранняя мобилизация |
| | Вынужденный длительный перелет | Профилактика НМГ или нефракционированным гепарином |
| Острый тромбоз | Наличие ВТЭО в анамнезе | Лечение антикоагулянтами (гепарин, возможно, варфарин), тромболизис, установка фильтра нижней полой вены |
| | Диагностические тесты для верификации тромбоза, диагностика тромбофилии | |
| Особые группы | Рецидивирующее ВТЭО вместе с плохим контролем основного заболевания и/или тромбофилия | Длительная или пожизненная антикоагулянтная терапия |

в соответствии с данными, полученными при ранее проведенном анализе факторов риска развития ВТЭО у пациентов с ВЗК, находящихся в стационаре [13].

Профилактика ВТЭО пациентам с ЯК проводилась НМГ – надропарином кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) в сутки подкожно на протяжении всего пребывания в круглосуточном стационаре.

Среди анализируемых больных ЯК в 2020 г. отмечено мужчин – 469 (52,9%), женщин – 418 (47,1%). Средний возраст их составил 40,6 года (от 18 до 78 лет), средняя продолжительность заболевания – 8 лет (от 1 года до 24 лет). Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо (ИМ) [14]. Преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением ЯК, тотальным поражением толстой кишки. У 4,4% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ВТЭО, из них у 1,8% ВТЭО возникли в стационаре (табл. 3).

Среди больных ЯК, проходивших лечение в отделение патологии кишечника в 2022 г., 501 (51,5%) мужчина, 472 (48,5%) женщины. Средний возраст их составил 38,6 года (от 18 до 82 лет), средняя продолжительность заболевания – 7 лет (от 1 года до 32 лет). Преобладали также пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением ЯК, тотальным поражением толстой кишки. У 2,6% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ВТЭО, из них у 0,5% ВТЭО возникли в стационаре (табл. 4) [13].

Основной целью исследования стала оценка совокупного риска ВТЭО любой локализации у госпитализированных пациентов с ЯК. Сопоставление исходных характеристик пациентов в группах с первичной профилактикой и без первичной профилактики ВТЭО осуществляли методом псевдорандомизации (propensity score matching – PSM). Пациенты распределены на 2 группы – без первичной профилактики (1-я группа) и с первичной профилактикой (2-я группа) ВТЭО (табл. 5). Пациенты наблюдались после выписки из стационара в течение 12 мес и более.

Помимо клинической картины заболевания оценивали основные лабораторные показатели активности воспа-

лительного процесса: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, альбумина, фибриногена, D-димера, С-реактивного белка для уточнения степени тяжести ЯК.

Состояние свертывающей системы крови пациентов оценивали методом расширенной коагулограммы (МНО, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, антитромбин III, протеин S, факторы VII и VIII), методом тромбоэластографии [15].

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

Статистический анализ. Данные собраны в специально разработанной форме отчета о клиническом случае (CRF) и вручную введены в электронную таблицу Microsoft Excel. Все статистические анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Непрерывные переменные суммировали с использованием средних и стандартного отклонения, а категориальные переменные – с использованием частотных чисел и процентных распределений. Сравнение суммарной статистики переменных по группам проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента для сравнения средних непрерывных переменных. Для сравнения суммарной статистики категориальных переменных по группам использовали критерий χ^2 . Если хотя бы одна из ячеек в любой таблице непредвиденных обстоятельств содержала ожидаемое количество <5, вместо этого использовали точный тест Фишера.

Сопоставление исходных характеристик пациентов в обеих группах осуществляли методом PSM. Этот статистический метод позволяет устранить искажающие факторы в когортах наблюдения, где рандомизация невозможна. PSM

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с ЯК, проходивших лечение в отделение патологии кишечника в 2020 г. (n=887)*Table 3. Clinical presentation of ulcerative colitis (UC) patients treated at the Intestinal Pathology Unit in 2020 (n=887)*

| Показатель | Значение |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| Пол (мужчины/женщины), абс. (%) | 469 (52,9)/418 (47,1) |
| Возраст, лет ($M \pm m$) | 40,6 \pm 11,8 |
| Возраст на момент постановки диагноза ($M \pm m$) | 31,9 \pm 15,4 |
| Длительность заболевания ($M \pm m$) | 6,1 \pm 2,2 |
| Статус курильщика, абс. (%) | 451 (50,8) |
| ИМ, абс. (%) | |
| 0–3 | 69 (7,8) |
| 4–6 | 132 (14,9) |
| 7–9 | 352 (39,7) |
| 10–12 | 334 (37,6) |
| Протяженность поражения, абс. (%) | |
| Проктит | 35 (3,9) |
| Левосторонний колит | 406 (45,8) |
| Тотальный колит | 446 (50,3) |
| Наличие ВТЭО, всего, абс. (%) | 39 (4,4) |
| Венозные тромбозы нижних конечностей | 23 (2,6) |
| Венозные тромбозы верхних конечностей | 9 (1,0) |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии | 3 (0,3) |
| Сочетанные тромбозы | 4 (0,5) |
| Наличие ВТЭО, возникших в стационаре, абс. (%) | 16 (1,8) |
| Венозные тромбозы нижних конечностей | 3 (0,3) |
| Венозные тромбозы верхних конечностей | 7 (0,8) |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии | 2 (0,2) |
| Сочетанные тромбозы | 4 (0,5) |
| Терапия, абс. (%) | |
| 5-АСК | 818 (92,2) |
| ГК/ИС | 716 (80,1) |
| ГИБП | 278 (31,3) |

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ИС – иммуносупрессоры, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИМ \leq 2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК.

уменьшает влияние искажающих факторов, сопоставляя уже пролеченных пациентов с контрольными пациентами, которые проявляют аналогичную склонность к лечению, на основе ранее существовавших ковариат, влияющих на выбор лечения. Таким образом, он создает новую кон-

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с ЯК, проходивших лечение в отделение патологии кишечника в 2022 г. (n=973)*Table 4. Clinical presentation of UC patients treated at the Intestinal Pathology Unit in 2022 (n=973)*

| Показатель | Значение |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| Пол (мужчины/женщины), абс. (%) | 501 (51,5)/472 (48,5) |
| Возраст, лет ($M \pm m$) | 31,2 \pm 5,4 |
| Возраст на момент постановки диагноза ($M \pm m$) | 29,9 \pm 11,4 |
| Длительность заболевания ($M \pm m$) | 6,4 \pm 1,2 |
| Статус курильщика, абс. (%) | 421 (42,3) |
| ИМ, абс. (%) | |
| 0–3 | 48 (4,9) |
| 4–6 | 121 (12,4) |
| 7–9 | 319 (32,7) |
| 10–12 | 485 (49,8) |
| Протяженность поражения, абс. (%) | |
| Проктит | 48 (4,9) |
| Левосторонний колит | 418 (42,9) |
| Тотальный колит | 507 (52,1) |
| Наличие ВТЭО, абс. (%) | 25 (2,6) |
| Венозные тромбозы нижних конечностей | 8 (0,8) |
| Венозные тромбозы верхних конечностей | 15 (1,6) |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии | 1 (0,1) |
| Сочетанные тромбозы | 1 (0,1) |
| Наличие ВТЭО, возникших в стационаре, абс. (%) | 5 (0,5) |
| Венозные тромбозы нижних конечностей | 1 (0,1) |
| Венозные тромбозы верхних конечностей | 3 (0,3) |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии | 1 (0,1) |
| Сочетанные тромбозы | 0 (0,0) |
| Терапия, абс. (%) | |
| 5-АСК | 878 (90,2) |
| ГК/ИС | 896 (92,0) |
| ГИБП | 358 (36,8) |

трольную группу, отбрасывая неподходящие контрольные объекты. Эта новая контрольная группа уменьшает нежелательное влияние ковариат, позволяя правильно измерить предполагаемую переменную [16].

Результаты

ВЗК сами по себе являются независимым клиническим фактором риска ВТЭО, не связанным с травмой и операцией. Помимо этого пациенты с ЯК и БК имеют дополнительные факторы риска, такие как активное воспаление ВЗК,

Таблица 5. Исходные характеристики пациентов с ЯК из когорты умеренного и высокого риска ВТЭО после PSM**Table 5. Baseline characteristics of UC patients from the venous thromboembolic complications (VTEC) moderate to high-risk cohort after PSM**

| Показатели | 1-я группа (n=618) | 2-я группа (n=618) |
|------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст на момент включения, среднее ± СО | 40,8±16,3 | 41,2±17,6 |
| Женщины, % | 43,6 | 45,5 |
| Панколит, % | 80,4 | 79,2 |
| Гемоглобин, г/дл | 12,9±2,0 | 12,6±2,3 |
| Альбумин, г/л | 28,2±0,6 | 29,4±0,6 |
| СРБ, мг/л | 26,7±32,9 | 27,5±25,2 |
| Кальпротектин, мкг/г | 1206±885 | 1171±922 |
| Предшествующая терапия, % | | |
| Преднизолон | 60,3 | 55,7 |
| Метилпреднизолон | 26,5 | 24, |
| Ингибиторы ФНО-α | 23,8 | 24,8 |
| Ведолизумаб | 12,2 | 11,8 |
| Устекинумаб | 8,5 | 8,1 |
| Сопутствующая терапия ГК на момент индукции, % | 87,9 | 89,1 |

Примечание. ФНО-α – фактор некроза опухоли α, СРБ – С-реактивный белок.

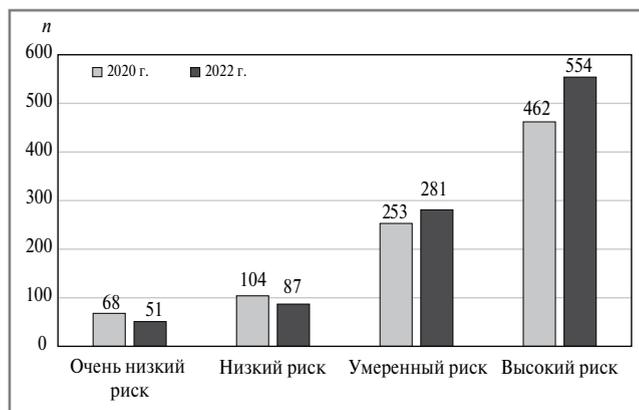
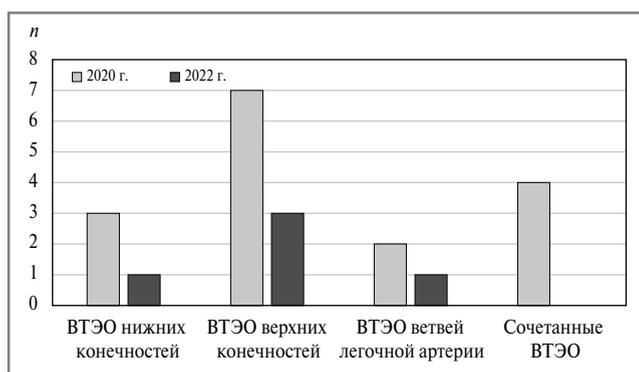
длительная иммобилизация, ГК-терапия, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, протяженное поражение кишечника, наличие варикозной болезни. В совокупности все факторы в разы повышают риски развития тромбоэмболических осложнений у больных ЯК и БК [13].

Всех пациентов с ЯК, поступивших в отделение патологии кишечника в 2020 и 2022 г., распределили на подгруппы в зависимости от степени риска ВТЭО: очень низкого, низкого, умеренного и высокого [10].

Среди госпитализированных пациентов с ЯК в 2020 и 2022 г. отмечены преимущественно больные с высоким риском ВТЭО – 462 (52,1%) и 554 (56,9%), несколько меньше пациентов с умеренным риском ВТЭО – 253 (28,5%) и 281 (28,9%), низким риском ВТЭО – 104 (11,7%) и 87 (8,9%) и очень низким риском ВТЭО – 68 (7,7%) и 51 (5,2%) соответственно (рис. 1). Согласно шкале J. Carpinì [10] стационарные больные с обострением ВЗК попадают в группу умеренного риска по развитию ВТЭО, но выявленные нами в предыдущих исследованиях факторы, такие как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия ГК, протяженность поражения кишки, позволяют нам отнести большинство госпитализированных пациентов с ЯК в группу высокого риска ВТЭО.

Число пациентов, пролеченных в отделении патологии кишечника, в 2022 г. оказалось несколько больше, чем в 2020 г., но соотношение между группами риска ВТЭО являлось одинаковым ($p>0,05$).

Несмотря на то, что существует мнение о необходимости проведения тромбопрофилактики всем госпитализированным пациентам с ВЗК, мы осуществляли профилактику ВТЭО больным ЯК только в группах с высоким и

**Рис. 1. Стратификация пациентов на подгруппы в зависимости от степени риска ВТЭО.****Fig. 1. Stratification of patients into subgroups depending on the degree of risk of VTEC.****Рис. 2. Число случаев ВТЭО у пациентов с ЯК в 2020 и 2022 г.****Fig. 2. Number of cases in 2020 and 2022 y.**

умеренным риском ВТЭО ввиду развития рисков кишечного кровотечения.

Профилактика ВТЭО пациентам с ЯК проводилась НМГ – надропарином кальция в дозе 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) в сутки подкожно на протяжении всего пребывания в круглосуточном стационаре.

В 2020 г., как мы указывали ранее, терапия антикоагулянтами осуществлялась только в случае развития острого венозного тромбоза. Первичную тромбопрофилактику госпитализированным пациентам с ЯК в отделении патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» начали осуществлять с 2021 г.

При сравнении случаев развития ВТЭО в условиях стационара мы видим значительную положительную динамику. В 2020 г. венозные тромбозы диагностированы у 16 (1,8%) пациентов с ЯК, из них венозные тромбозы нижних конечностей диагностированы у 3 (0,3%) пациентов, венозные тромбозы верхних конечностей – у 7 (0,8%), тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 2 (0,2%), сочетанные тромбозы – у 4 (0,5%). В 2022 г. венозные тромбозы диагностированы у 5 (0,5%) пациентов с ЯК, из них венозные тромбозы нижних конечностей – у 1 (0,1%) пациента, венозные тромбозы верхних конечностей – у 3 (0,3%), тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 1 (0,1%), сочетанных тромбозов за период наблюдения не зарегистрировано (рис. 2). Таким образом, первичная профилактика НМГ

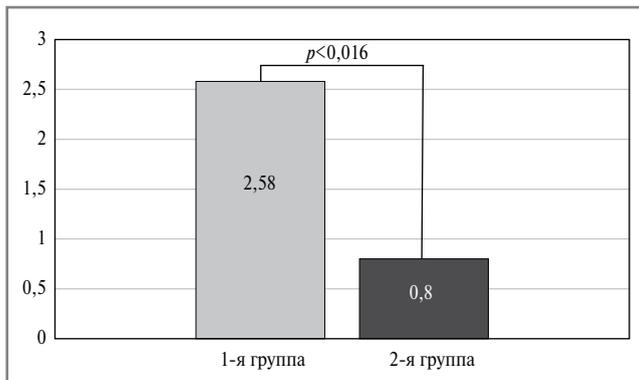


Рис. 3. Частота развития ВТЭО у пациентов с ЯК умеренного и высокого риска в обеих группах после PSM ($n=618$).

Fig. 3. The incidence of VTEC in patients with moderate and high-risk UC in two groups after PSM ($n=618$).

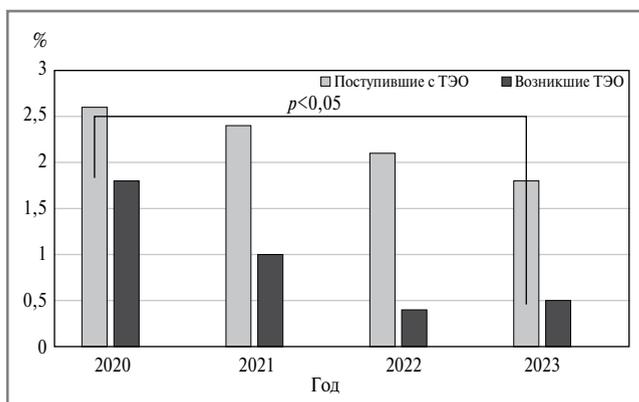


Рис. 4. Частота ВТЭО у пациентов с ЯК в отделении патологии кишечника 2020–2023 г.

Fig. 4. The frequency of VTEC in patients with UC in the Department of intestinal pathology 2020–2023 y.

достоверно снижает риск ВТЭО у госпитализированных пациентов с ЯК (ОР 0,285, 95% ДИ 0,103–0,774; $\chi^2=6,917$; $p=0,009$).

После проведения PSM, которая позволила сопоставить основные демографические, клинические, лабораторные, инструментальные показатели пациентов в обеих группах, также установлено, что первичная профилактика достоверно снижает риск развития ВТЭО у пациентов с ЯК (ОР 0,313, 95% ДИ 0,115–0,848; $\chi^2=5,861$; $p=0,016$); **табл. 5; рис. 3.**

Вопрос о проведении антикоагулянтной терапии следует решать индивидуально с учетом риска кровотечения в сравнении с потенциальной пользой для конкретного пациента. Данные отечественных и зарубежных авторов, накопленный нами опыт свидетельствуют, что антикоагулянтная профилактика ВТЭО является в значительной мере безопасным методом лечения и поэтому может применяться у госпитализированных пациентов с ЯК, имеющих незначительное желудочно-кишечное кровотечение [13]. За весь период наблюдения в 2022 г. только в 1 (0,1%) случае возникла необходимость отмены антикоагулянтной терапии в связи с усилением кишечного кровотечения.

Динамика случаев возникновения ВТЭО с 2020 по 2023 г. демонстрирует, что назначение профилактических

доз антикоагулянтов под динамическим непрерывным лабораторным контролем достоверно снижает развитие ВТЭО у больных ЯК ($p < 0,05$); **рис. 4.**

Эпизод ВТЭО на фоне активного ЯК при наличии независимого обратимого провоцирующего фактора требует проведения антикоагулянтной терапии [13]. Целевое МНО при тромбопрофилактике у пациентов с ЯК составляло 2,0–3,0. ВТЭО развились у пациентов, не достигших целевого уровня МНО, у них оно составляло более 3,0.

Вопросы продолжительности терапии остаются предметом дискуссии. В настоящее время предлагается проведение антикоагулянтной терапии не менее 3 мес до исчезновения фактора риска. Такая терапия должна быть продолжена по крайней мере на 1 мес после устранения обратимого провоцирующего фактора ВТЭО и более на неопределенный срок после разрешения обострения ВЗК [7]. Данными рекомендациями мы руководствовались при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ЯК, перенесшим острый венозный тромбоз, после выписки из стационара.

Обсуждение

Необходимость оценки риска и проведения профилактики ВТЭО у нехирургических пациентов при поступлении в стационар находит понимание у практикующих врачей. В многочисленных исследованиях изучался риск ВТЭО, включающий тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, у пациентов с ВЗК, и он оказался повышенным по сравнению с общей популяцией пациентов. В консенсусном заявлении Американской коллегии пульмонологов предложены инструменты для оценки риска ВТЭО и риска развития клинически значимого кровотечения при госпитализации, позволяющие врачам принимать обоснованные решения о профилактике ВТЭО при поступлении [17]. К сожалению, рекомендации Американской коллегии пульмонологов и наиболее широко используемые инструменты прогнозирования ВТЭО – Женевская шкала оценки риска и шкала Падуа – не учитывают факторы риска тромбоза для пациентов с ВЗК [18, 19].

В предшествующей работе нами выявлены такие факторы риска тромбоза для пациентов с ВЗК, как статус курильщика, прием гормональных контрацептивов, длительный постельный режим, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия ГК, протяженность поражения кишки, генетические факторы [13].

В целом у пациентов с ВЗК риск развития ВТЭО при госпитализации увеличивается в 2–3 раза по сравнению с пациентами без ВЗК [9, 20]. Этот риск еще более возрастает – до 6–8 раз – при обострении ВЗК [7, 9, 20]. Несмотря на большое количество данных о повышенном риске ВТЭО у пациентов с ВЗК, уровень профилактики ВТЭО в этой популяции пациентов не высок, особенно в нехирургических отделениях. В исследовании А. Рара и соавт. частота проведения профилактики ВТЭО у пациентов с ВЗК в терапевтических отделениях (гастроэнтерология, общая терапия) варьировала от 37 до 57%, что значительно ниже, чем в хирургических службах (93–96%) [21]. Наиболее частой причиной отказа от профилактики ВТЭО у пациентов с ВЗК является опасение гематоксезии, причем в одном из исследований показано 4-кратное снижение вероятности назначения профилактики ВТЭО при наличии гематоксезии [22]. Однако эти опасения необоснованны. Риск развития тяжелых кровотечений, связанных с профилактикой ВТЭО, минимален даже в условиях острого обострения ЯК [23].

Два опубликованных руководства специально посвящены профилактике ВТЭО у больных ВЗК [7, 11]. В целом фармакологическая профилактика ВТЭО рекомендуется пациентам с ВЗК, поступившим по причинам, не связанным с обострением ВЗК, – по поводу нетяжелого кишечного кровотечения и умеренного или тяжелого обострения ВЗК с нетяжелым кишечным кровотечением. У пациентов с ВЗК и тяжелым кишечным кровотечением на начальном этапе рекомендуется механическая профилактика ВТЭО с переходом к фармакологической профилактике после стабилизации тяжелого кровотечения [7, 11]. Учитывая значительное повышение риска тромбоэмболических событий среди госпитализированных пациентов с ВЗК, профилактика ВТЭО остается критически важной проблемой.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск ВТЭО также остается высоким на ранних сроках после выписки из стационара. Это обстоятельство требует ответа на вопрос, следует ли продолжать тромбопрофилактику после госпитализации и как длительно ее проводить [24]. Данный вопрос остается открытым и требует тщательного анализа и детальной проработки.

В своей работе мы не оценивали показатели, которые могут влиять на эффективность мер первичной профилактики ВТЭО. Мы констатировали сам факт необходимости профилактики и достоверного снижения риска развития ВТЭО при ее проведении у госпитализированных пациентов с ЯК. Предстоит еще анализ взаимосвязи эффективности антикоагулянтной терапии с показателями гемостезиограммы, а также продолжительности и целесообразности антикоагулянтной терапии после выписки из стационара.

Заключение

Возникновение ВТЭО у пациентов с ВЗК является медико-социальной проблемой, значимость которой постоянно возрастает. Полученные нами результаты демонстрируют, что первичная профилактика НМГ достоверно снижает риск развития ВТЭО у госпитализированных в круглосуточный стационар пациентов с ЯК.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЯК у взрослых, опубликованных в 2023 г. в разделе «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские

показания и противопоказания к применению методов лечения» лишь несколько строк отведено необходимости проведения профилактической терапии НМГ, нефракционированным гепарином, фондапаринуксом натрия для снижения риска тромбообразования [14]. Необходимо продолжать работу в данном направлении и разработать методические рекомендации, которые должны осветить вопросы первичной профилактики ВТЭО у стационарных и амбулаторных пациентов с ВЗК, у больных ВЗК, перенесших хирургическое лечение, у пациентов с ВЗК моложе 18 лет и беременных женщин, а также особенности лечения ВТЭО у пациентов с ВЗК.

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

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ГК – глюкокортикоиды
ДИ – доверительный интервал
ИМ – индекс Мейо

МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ОР – относительный риск
ЯК – язвенный колит
PSM (propensity score matching) – псевдорандомизация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Suárez Ferrer C, Vera Mendoza MI, Amo San Román L, et al. Risk of thromboembolic phenomena in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:634-9. DOI:10.1016/j.gastrohep.2012.07.003
- Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M. Peri-operative and post-operative management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1356-66. DOI:10.1016/j.cgh.2019.09.040
- Лысов Н.А., Осадчук М.М., Осадчук А.М., и др. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Современное состояние проблемы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ».* 2019;6:44-55 [Lysov NA, Osadchuk MM, Osadchuk AM, et al. Venous thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. The current state of the problem. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ".* 2019;6:44-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2019.2.10-19
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):1-52 [Bokeria LA, Zatevakhin II, Kiriienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Phlebology.* 2015;9(4-2):1-52 (in Russian)].

5. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146:278-88. DOI:10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007
6. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375:657-63. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
7. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014;146:835-48. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.042
8. Celasco G, Papa A, Jones R, et al. Clinical trial: oral colon-release parnaparin sodium tablets (CB-01-05 MMX) for active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:375-86. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04194.x
9. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):292-310. DOI:10.1097/MPG.0000000000002036
10. Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:448-52. DOI:10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e
11. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413. DOI:10.14309/ajg.000000000000152
12. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Etiopathogenesis, Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):501-10. DOI:10.1177/1076029616632906
13. Лищинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В., и др. Частота и факторы риска тромбоземболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):172-9 [Lishchinskaya AA, Knyazev OV, Kagramanova AV, et al. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(2):172-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201367
14. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproktologia.* 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
15. Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. *Медицинский альманах.* 2017;2:96-8 [Stomenskaya IS, Kostrova OYu, Struchko GYu, Timofeeva NYu. Thromboelastometry – a method of laboratory diagnosis of hemostasis disorders. *Medical Almanac.* 2017;2:96-8 (in Russian)]. DOI:10.47026/2413-4864-2021-3-18-25
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в наблюдательных исследованиях. *Экология человека.* 2016;7:51-60 [Grzybovsky AM, Ivanov SV, Gorbatova MA, Dyusupov AA. Pseudorandomization (propensity score matching) as a modern statistical method for eliminating systematic differences between the compared groups in the analysis of quantitative outcomes in observational studies. *Human Ecology.* 2016;7:51-60 (in Russian)].
17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl.):e195S-226S. DOI:10.1378/chest.11-2296
18. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):915-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01818.x
19. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
20. Kaddourah O, Numan L, Jeepalyam S, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease flare-ups. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(6):578-83. DOI:10.20524/aog.2019.0412
21. Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1204-13. DOI:10.1097/MIB.0000000000000310
22. Faye AS, Hung KW, Cheng K, et al. Minor hematochezia decreases use of venous thromboembolism prophylaxis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:1394-400. DOI:10.1093/ibd/izz269
23. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, Nguyen GC. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):e479-85. DOI:10.1016/j.crohns.2013.03.002
24. Murthy SK, Robertson McCurdy AC, Carrier M, McCurdy JD. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res.* 2020;194:26-32. DOI:10.1016/j.thromres.2020.06.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2024



OMNIDOCTOR.RU



Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон»

С.Н. Мехтиев^{1,2}, О.А. Мехтиева^{1,2}, И.Г. Никитин³, С.В. Оковитый⁴, Ч.С. Павлов^{5,6}, А.О. Бугверов^{5,7}, М.Ф. Осипенко⁸, С.В. Туркина⁹, Л.Г. Вологжанина^{10,11}, Е.В. Белобородова¹², В.В. Цуканов¹³, В.Г. Морозов¹⁴, В.А. Ахмедов¹⁵

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Гастроэнтерологический центр "Эксперт"», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;

¹¹ООО «Гастроцентр», Пермь, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия;

¹³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия;

¹⁴Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить результаты открытого наблюдательного исследования «Махаон» по применению фиксированной комбинации глицирризиновой (ГК) и урсодезоксихолевой (УДХК) кислот (препарата Фосфоглив Урсо) в купировании болевого абдоминального синдрома, оценке сократительной функции желчного пузыря и реологии желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) I стадии.

Материалы и методы. В исследование вошли 330 человек, из них 44,5% – мужчины, 55,5% – женщины. Возраст участников исследования составил 18–70 лет, в среднем – 43,8±0,6 года. В 2021–2022 гг. пациенты наблюдались в 14 клинических центрах 10 городов Российской Федерации – Москвы, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Волгограда, Перми, Самары, Уфы, Омска, Новосибирска, Томска. Всем пациентам назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг) по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 6 мес. **Результаты.** Учитывая наличие достоверной положительной динамики, терапия комбинацией ГК и УДХК продемонстрировала высокую эффективность, безопасность и представляется оптимальной для лечения болевого абдоминального синдрома, улучшения сократительной функции желчного пузыря и физико-химических свойств желчи пациентов с ЖКБ I стадии.

Заключение. Лечение всех вариантов начальных изменений реологии желчи является актуальной задачей современной билиалогии. Универсальными лекарственными препаратами при ЖКБ I стадии служат УДХК и ее фиксированная комбинация с ГК.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчный пузырь, билиарный сладж, микрохолелитиаз, эндосонография, функциональные билиарные расстройства, панкреатит, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, Фосфоглив Урсо

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Никитин И.Г., Оковитый С.В., Павлов Ч.С., Бугверов А.О., Осипенко М.Ф., Туркина С.В., Вологжанина Л.Г., Белобородова Е.В., Цуканов В.В., Морозов В.Г., Ахмедов В.А. Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон». Терапевтический архив. 2025;97(2):137–144. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203160

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Мехтиев Сабир Насрединович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», глав. врач ООО «Гастроэнтерологический центр "Эксперт"». E-mail: sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-гастроэнтеролог, терапевт, кардиолог ООО «Гастроэнтерологический центр "Эксперт"»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ

✉ Sabir N. Mekhtiev. E-mail: sabirm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7367-9219

Olga A. Mekhtieva. ORCID: 0000-0002-0842-855X

Igor G. Nikitin. ORCID: 0000-0003-1699-0881

Sergey V. Okovityy. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Stage I cholelithiasis. Approaches to diagnosis and treatment. Results of the Machaon study

Sabir N. Mekhtiev^{1,2}, Olga A. Mekhtieva^{1,2}, Igor G. Nikitin³, Sergey V. Okovityy⁴, Chavdar S. Pavlov^{5,6}, Alexey O. Bueverov^{5,7}, Marina F. Osipenko⁸, Svetlana V. Turkina⁹, Liudmila G. Vologzhanina^{10,11}, Ekaterina V. Beloborodova¹², Vladislav V. Tsukanov¹³, Viacheslav G. Morozov¹⁴, Vadim A. Akhmedov¹⁵

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Gastroenterology Center "Expert" LLC, Saint Petersburg, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;

⁷Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁸Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

¹⁰Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

¹¹Gastrotsentr, Perm, Russia;

¹²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

¹³Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russia;

¹⁴Medical Company «Hepatologist», Samara, Russia;

¹⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To review the results of the open observational study Makhaon on the use of a fixed combination of glycyrrhizic acid (GA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) (Phosphogliv Urso) for the treatment of abdominal pain, assessment of contractile function of the gallbladder and bile rheology in patients with stage I cholelithiasis.

Materials and methods. The study included 330 subjects, 44.5% males and 55.5% females. The study participants were 18–70 years old, with a mean age of 43.8±0.6 years. In 2021–2022, patients were treated in 14 clinical centers in 10 cities of the Russian Federation: Moscow, St. Petersburg, Stavropol, Volgograd, Perm, Samara, Ufa, Omsk, Novosibirsk, Tomsk. All patients received Phosphogliv Urso (UDCA 250 mg + sodium glycyrrhizinate 35 mg), 1 capsule 3 times daily with food for 6 months.

Results. Based on the clear improvement, therapy with a combination of GA and UDCA has demonstrated high efficacy and safety and appears to be optimal for the treatment of abdominal pain, improvement of the contractile function of the gallbladder, and physicochemical properties of bile in patients with stage I cholelithiasis.

Conclusion. Treating all variants of baseline changes in the bile rheology is an urgent task of modern biliology. Universal drugs for stage I cholelithiasis are UDCA and its fixed combination with GA.

Keywords: cholelithiasis, gallbladder, biliary sludge, microcholelithiasis, endosonography, functional biliary disorders, pancreatitis, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, Phosphogliv Urso

For citation: Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Nikitin IG, Okovityy SV, Pavlov ChS, Bueverov AO, Osipenko MF, Turkina SV, Vologzhanina LG, Beloborodova EV, Tsukanov VV, Morozov VG, Akhmedov VA. Stage I cholelithiasis. Approaches to diagnosis and treatment. Results of the Machaon study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):137–144. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203160

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой ввиду ее широкой распространенности во всем мире. ЖКБ страдают в среднем до 15–20% людей, среди пожилого населения – до 30%, а при наличии метаболических нарушений – до 60–70% [1–3]. Однако недостаточно изученной и актуализированной среди врачей-клиницистов и хирургов является «предкаменная»

I стадия ЖКБ, тогда как данное состояние диагностируют у 48–74% пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарной системы, а также у 10–15% практически здорового населения [4, 5].

ЖКБ развивается вследствие нарушений обмена холестерина и/или билирубина, застоя желчи, ухудшения ее физико-химических свойств и энтерогепатической цир-

Информация об авторах / Information about the authors

Павлов Чавдар Савович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования, зам. дир. по научно-организационной работе Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина»

Chavdar S. Pavlov. ORCID: 0000-0001-5031-9798

Бueверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

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

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та, нач. управления по науке, инновациям и информатизации ФГБОУ ВО НГМУ

Marina F. Osipenko. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолГМУ

Svetlana V. Turkina. ORCID: 0000-0002-8844-2465

куляции (ЭГЦ) [1, 2]. Известно множество причин, вызывающих данные нарушения: наследственная предрасположенность, гиподинамия, алиментарные погрешности, метаболические расстройства (ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена), гиперэстрогемия (частые беременности), заболевания гастродуоденальной зоны (гастродуоденит, язвенная болезнь, папиллит и другие), кишечника (запоры, воспалительные заболевания кишечника), гепатобилиарной системы (врожденные аномалии желчного пузыря – ЖП), функциональные билиарные расстройства (ФБР), неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, хронический холецистит, а также *субклиническое воспаление стенки ЖП*, гипербилирубинемии (при гемолизе, болезни Жильбера), ятрогенные факторы (прием пероральных контрацептивов, в том числе длительная заместительная гормональная терапия в период постменопаузы, применения фибратов, цефтриаксона, препаратов кальция), бариатрические вмешательства [6–9].

Правила постановки диагноза при ЖКБ I стадии

При постановке диагноза ЖКБ I стадии в Российской Федерации используют классификацию, впервые предложенную Х.Х. Мансуровым в 1985 г. и усовершенствованную на основании ультразвуковых критериев А.А. Ильченко в 2004 г. [2].

К сожалению, в реальной клинической практике отсутствуют общепринятые критерии, позволяющие дифференцировать различные варианты ЖКБ I стадии. В рамках данной нозологии в литературных источниках упоминаются различные термины (типы), такие как эховзвесь, сладж, микролитиаз, эхогетерогенная желчь, сгустки замазкообразной желчи и пр. Не существует единого мнения по поводу целесообразности рассмотрения приведенных состояний как отдельных подтипов ЖКБ I стадии или объединения их единой стадией заболевания. Наибольшие сложности у гастроэнтерологов и специалистов ультразвукового исследования (УЗИ) вызывают определение и разграничение понятий билиарного сладжа (БС) и микрохолелитиаза. С учетом того что имеются различные представления об этой форме ЖКБ, подходы к ее лечению и прогнозу, важно четко определить их диагностические критерии.

По сути, БС – суспензия лецитин-холестериновых жидких кристаллов моногидрата холестерина или билирубината кальция в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой ЖП. Данный слой (осадок) неоднородной желчи, который представлен в виде единичных или множествен-

ных гиперэхогенных частиц размером до 5 мм, с низкоамплитудным эхо-сигналом, не дает акустической тени, расположен преимущественно в области задней стенки ЖП и смещается при изменении положения тела пациента.

Микрохолелитиаз представляет собой эхопозитивные камни в ЖП размером ≤ 5 мм с акустической тенью, видимой при УЗИ на аппаратах экспертного класса, а иногда только при эндоскопической ультразвуковой сонографии (ЭУС) [10, 11]. Порог 5 мм принят целесообразным, т.к. микролит такого диаметра и меньше не вызывает расширения холедоха при УЗИ и может свободно мигрировать через него, что играет роль ключевого симптома в принятии терапевтических или хирургических решений.

На основании собственного клинического опыта и анализа имеющихся публикаций предлагается выделить в разделе ЖКБ I стадии 4 варианта (табл. 1).

Приведенная детализация нарушений реологии желчи важна для изучения особенностей клинической картины и прогноза в отношении формирования конкрементов и рисков осложнений.

Особенности клинического течения ЖКБ I стадии

При ЖКБ I стадии возможно как разнообразие клинических проявлений, так и отсутствие симптомов в 20% случаев. Сложность диагностики на данной стадии ЖКБ связана с наличием клинических признаков ФБР, которые проявляются рецидивирующими болями в эпигастрии и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, правое плечо, горечью во рту, неустойчивым стулом [12, 13].

По результатам имеющихся наблюдений у 13–15% пациентов отмечается самопроизвольное разрешение I стадии ЖКБ в течение года, у 35–40% она сохраняется, а у 50% больных имеет место отрицательная динамика в виде увеличения выраженности нарушений реологии желчи, при этом формирование желчных камней происходит в 8–32% случаев [14, 15]. Наблюдения в течение продолжительного времени показывают, что у 18–70% пациентов БС может спонтанно исчезать и рецидивировать, у 30–60% человек БС самопроизвольно исчезает и затем рецидивирует без какой-либо клинической симптоматики, а у 8–20% больных БС переходит в стадию камнеобразования с многократно повторяющимися симптомами и развитием калькулезного холецистита [5]. Следует заметить, что в данных публикациях отсутствуют указания на конкретный вариант предшествующего течения ЖКБ I стадии за исключением БС.

Информация об авторах / Information about the authors

Вологжанина Людмила Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», дир. ООО «Гастроцентр»

Белобородова Екатерина Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ

Цуканов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. клиническим отд-нием патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «ФИЦ „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск)

Морозов Вячеслав Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Медицинской компании «Гепатолог»

Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ

Liudmila G. Vologzhanina. ORCID: 0000-0003-3105-4645

Ekaterina V. Beloborodova. ORCID: 0000-0002-8776-5924

Vladislav V. Tsukanov. ORCID: 0000-0002-9980-2294

Viacheslav G. Morozov. ORCID: 0000-0002-4451-7891

Vadim A. Akhmedov. ORCID: 0000-0002-7603-8481

Таблица 1. Критерии диагностики вариантов ЖКБ I стадии**Table 1. Diagnostic criteria for stage I cholelithiasis variants**

| Вид нарушений реологии желчи | Характеристика | Верифицирующий метод диагностики |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1.1. БС в ЖП и/или в желчных протоках (синонимы: эховзвесь, густая желчь, эхонеоднородная желчь) | Единичные или множественные гиперэхогенные частицы в виде осадка в ЖП и/или желчных протоках размером до 5 мм, без акустической тени | УЗИ и/или ЭУС |
| 1.2. Микрохолелитиаз | | |
| 1.2.1. МХЛ | Эхопозитивные камни в ЖП размером ≤5 мм с акустической тенью, видимой при эндосонографии и УЗИ экспертного класса | УЗИ и/или ЭУС |
| 1.2.2. Микрохоледохо-литиаз | Эхопозитивные камни в холедохе размером ≤5 мм с акустической тенью, видимой только при эндосонографии | ЭУС |
| 1.3. Замаскообразная желчь | Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности плохо смещаемых сгустков, не дающих акустической тени, и приводящая к эффекту ослабления ультразвукового сигнала, «слипшийся БС» | УЗИ |
| 1.4. Смешанная форма | Сочетание БС с микрохолелитиазом, который может входить в состав сгустка или содержимого ЖП | УЗИ и ЭУС |

Необходимо отметить, что уже на этой стадии возможно развитие таких грозных осложнений, как острый панкреатит (ОП) и холангит. Однако до сих пор остается до конца не ясным вопрос о том, при каком сочетании факторов риска и варианте ЖКБ I стадии это происходит [10].

По мнению многих исследователей, причиной идиопатического панкреатита в 75% случаев является именно I стадия ЖКБ, без уточнения ее формы [16]. По данным других специалистов, билиарная этиология может быть причиной неясного («идиопатического») ОП не более чем в 30% случаев. Ретроспективный анализ показывает отсутствие различий в тяжести ОП, вызванного БС, микрохолелитиазом или конкрементами. Это указывает на то, что патофизиологический риск докаменных изменений реологии желчи в отношении ОП может быть не менее значимым, чем у желчных конкрементов [10].

Важно заметить, что последний метаанализ пациентов с «идиопатическим» ОП на фоне I стадии ЖКБ более чем в 80% случаев выявил трансформацию в желчные камни в течение последующих 6 мес.

Соответственно, предлагается пересмотреть варианты последовательного течения ЖКБ I стадии с точки зрения риска ОП с возможностью прогрессирования сразу до IV (осложненной) стадии ЖКБ.

Принципы формулировки диагноза при I стадии ЖКБ

При обнаружении ЖКБ I стадии в диагнозе целесообразно уточнить вид нарушений реологии желчи. При условии отсутствия структурных изменений стенки ЖП диагноз ЖКБ не исключает диагноз ФБР. Дополнительно рекомендуется указывать наличие деформаций ЖП (перегибов шейки, тела), других изменений ЖП (аденомиоматоза, полипов).

В случае развития осложнений в виде ОП и холангита ЖКБ определяют как IV стадию, указывают дату осложнения, эндоскопические или хирургические лечебные мероприятия в случае их выполнения.

Примеры формулировки диагноза при ЖКБ I стадии:

- ЖКБ I стадии. БС в ЖП. Функциональное расстройство ЖП по гипомоторному типу (фракция выброса [ФВ] ЖП – 32%). Деформация ЖП (перегиб шейки).
- ЖКБ IV стадии. Микрохоледохолитиаз. Атака ОП от 11.07.2024. Сфинктеропиллотомия от 12.07.2024.

Лечебная тактика при ЖКБ I стадии

Немедикаментозная терапия является неотъемлемой частью лечения ЖКБ. При этом важным аспектом служит соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни, направленных на обеспечение регулярного оттока желчи и улучшение ее реологических качеств. Помимо коррекции питания большую роль играют нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обмена, исключение лекарственных препаратов (ЛП), ухудшающих моторику ЖП и реологию желчи.

Фармакотерапия у пациентов с ЖКБ I стадии направлена на коррекцию основных патогенетических механизмов развития данной патологии. Основными задачами применения ЛП являются:

- нормализация моторики ЖП (селективными спазмолитиками, эукинетиками);
- улучшение физико-химических свойств желчи и профилактики камнеобразования (препаратами урсодезоксихолевой кислоты [УДХК]);
- коррекция ЭГЦ желчных кислот (УДХК);
- коррекция процессов пищеварения и всасывания в двенадцатиперстной кишке, купирование стеатореи, дуоденальной гипертензии (ферментами, прокинетиками, антацидами) и синдрома избыточного бактериального роста (рифаксимин, пробиотики);
- лечение микровоспаления в ЖП (глицирризиновой кислотой – ГК, УДХК, антибактериальными препаратами);
- коррекция психовегетативного статуса.

Применение селективных спазмолитиков-эукинетиков (мебеверина, гимекромона, тримебутина), воздействующих на сфинктер пузырного протока (сфинктер Люткенса), является терапией 1-й линии у пациентов с ЖКБ [1, 4].

Одним из универсальных средств, применяемых при ЖКБ, является УДХК, существенно улучшающая реологические свойства желчи, которая обладает литолитическим действием, положительно воздействует на все звенья ЭГЦ желчных кислот [17–20], оказывает холеретический эффект и препятствует формированию конкрементов в ЖП и протоковой билиарной системе.

В настоящее время получены новые данные об эффективности и безопасности назначения фиксированной ком-

бинации ГК и УДХК (препарата Фосфоглив Урсо) взрослым пациентам с ЖКБ I стадии в условиях реальной клинической практики [21]. Данный препарат, благодаря наличию в нем двух компонентов, продемонстрировал комплексное воздействие на ключевые звенья патогенеза при ЖКБ, такие как купирование субклинического воспаления, восстановление физико-химических свойств желчи и ЭГЦ желчи [22]. Противовоспалительный эффект ГК, входящей в состав Фосфоглива Урсо, связан с ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, 1), а также с антиоксидантной активностью [22]. Дополнительно ряд исследований свидетельствуют о способности ГК участвовать в регуляции транспорта желчных кислот и оттока желчи через сиртуин(Sirt1)-зависимые сигнальные пути, усиливая, соответственно, эффекты УДХК и оказывая косвенное спазмолитическое действие [22].

В продолжение изучения эффективности комбинированного препарата в реальной клинической практике на большом количестве наблюдений проведено открытое наблюдательное исследование «Махаон» для оценки влияния Фосфоглива Урсо на I стадию ЖКБ.

Цель исследования – оценить эффективность фиксированной комбинации ГК и УДХК (Фосфоглива Урсо) в форме капсул по влиянию на проявления болевого абдоминального синдрома (БАС), сократимость ЖП и реологию желчи у пациентов с I стадией ЖКБ.

Материалы и методы

В 2021–2022 гг. пациентов наблюдали в 14 клинических центрах 10 городов Российской Федерации – Москвы, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Волгограда, Перми, Самары, Уфы, Омска, Новосибирска, Томска.

В общую выборку вошли 330 человек, из них 44,5% – мужчины, 55,5% – женщины. Возраст участников исследования составил 18–70 лет, в среднем – $43,8 \pm 0,6$ года.

Критериями включения в исследование стали наличие диагноза ЖКБ I стадии в виде нарушений реологии желчи.

В качестве критериев исключения использованы: органические заболевания гастродуоденальной области (ЖКБ II стадии и более, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и др.); холецистэктомия в анамнезе; другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника); гиперчувствительность к препаратам УДХК или солодки, содержащим ГК; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, дыхательная, почечная и/или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия 2–3-й степени); онкологические заболевания; алкоголизм; психические заболевания; прием антидепрессантов; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие информированного согласия.

Конечными точками стали частота билиарной боли (ББ), показатели сократимости ЖП, динамика нарушений реологии желчи, удовлетворенность пациентов и частота нежелательных явлений (НЯ).

Всем пациентам назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг) по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 6 мес.

Схема исследования предполагала 4 визита: до назначения терапии (визит 0), через 4 нед (визит 1), 12 нед (визит 2), 24 нед лечения (визит 3). До начала лечения всем участникам исследования проведен стандартный комплекс лабораторного и

инструментального обследования, включавший общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости на аппарате экспертного класса, в том числе динамическое УЗИ и видеоэзофагогастродуоденоскопия. На каждом визите на основании сбора жалоб и физикального осмотра врачом определяли наличие и интенсивность БАС в виде оценки характеристик функциональной ББ, установленных на основании рекомендаций Римского консенсуса 2016 г. [23]. Дополнительно пациенты заполняли анкеты, в которых отмечали факт наличия или отсутствия боли, ее рецидивирование в течение недели и месяца. При УЗИ оценивали динамику нарушений реологии желчи, измеряли толщину стенки, тощаковый, постпрандиальный объемы и ФВ ЖП.

Перед каждым визитом индивидуально оценивали удовлетворенность лечением: очень хорошее, хорошее, удовлетворительное или неудовлетворительное. Кроме того, регистрировали НЯ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы «Биостат». В отношении изучаемых параметров рассчитаны относительные и средние величины, стандартные отклонения. В связи с нормальным распределением значения для их сравнения применены критерии χ -квадрат Пирсона и t-критерий Стьюдента [19]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед началом лечения у пациентов диагностированы различные варианты ЖКБ I стадии, а именно БС, выявленный у 30,2% пациентов, который идентифицировали как единичные или множественные гиперэхогенные частицы в виде осадка в ЖП размером до 5 мм, без акустической тени.

У 25,6% больных верифицирован микрохолецистолиаза (МХЛ) как эхогенооднородная желчь, определяемая в виде единой, легко смещаемой массы, эхопозитивных мелких камней в ЖП размером ≤ 5 мм с акустической тенью.

Смешанный вариант, обнаруженный у 44,2% пациентов, представлял собой комбинацию перечисленных ультразвуковых форм ЖКБ I стадии, при этом общее количество измененного содержимого нередко занимало до 50% и более объема ЖП.

Среди сопутствующей патологии у 16,4% больных преобладала неалкогольная жировая болезнь печени, у 8,4% – артериальная гипертензия, у 86,2% – ожирение, у 18,2% – дислипидемия, у 7,3% – функциональная диспепсия, у 5% – хронический панкреатит.

На старте терапии у 92,1% обследуемых имелись рецидивирующие боли ноющего или спастического характера в правом подреберье и/или эпигастральной области, которые соответствовали критериям постановки диагноза «функциональная ББ», «ФБР сфинктера Одди», «функциональное расстройство ЖП». При этом встречаемость боли несколько раз в неделю отмечалась у 42,1% пациентов, несколько раз в месяц – у 50,0%.

Анализ динамики функциональной ББ показал, что через 4 нед лечения препаратом Фосфоглив Урсо болевой синдром не определен у 27,6% пациентов ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением), зарегистрирован несколько раз в неделю у 13,2%, несколько раз в месяц – у 59,2% ($p < 0,05$). Через 3 и 6 мес терапии удельный вес участников исследования, которых не беспокоила боль, увеличился до 77,6 и 94,7% соответственно, что демонстрировало значимые различия по сравнению с исходными значениями. Частота ББ несколько раз в неделю сократилась до 2,6 и 1,3%, а боль несколько раз в месяц – до 19,7 и 3,9% через 3 и 6 мес терапии соответственно (рис. 1).

Таблица 2. Динамика ультразвукографических показателей ЖП у больных ЖКБ I стадии на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК**Table 2.** Change over time of ultrasonographic properties of GB in patients with stage I cholelithiasis during therapy with a fixed combination of GA+UDCA

| Показатели | Пациенты с ЖКБ I стадии (n=330) | | | | p |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | на старте терапии | через 1 мес | через 3 мес | через 6 мес | |
| Толщина стенки ЖП, см | 1,59±0,7 | 1,48±0,5 | 1,27±0,7 | 1,12±0,8* | <0,001 |
| Объем ЖП натощак, мл | 37,4±2,8 | 30,6±3,6 | 24,7±1,9 | 21,7±2,2* | <0,001 |
| Постпрандиальный объем ЖП, мл | 19,8±2,9 | 17,8±3,1 | 14,5±1,3 | 11,4±3,2* | <0,001 |
| ФВ ЖП, % | 33,4±1,2 | 36,8±1,4 | 41,7±1,0* | 46,0±1,3* | <0,001 |

*Достоверность различий между группами на фоне терапии.

Через 1, 3 и 6 мес после начала терапии препаратом Фосфоглив Урсо произошло достоверное ($p<0,05$) перераспределение в сторону уменьшения частоты эпизодов ББ: увеличение числа пациентов с полным отсутствием боли по сравнению с первоначальными значениями на 19,7, 69,7 и 86,8% соответственно.

Зафиксировано достоверное уменьшение числа пациентов в группе болевых эпизодов частотой несколько раз в неделю на 28,9, 10,6 и 1,3% соответственно.

В группе болевых эпизодов несколько раз в месяц уменьшение числа пациентов через 3 и 6 мес произошло на 30,3 и 15,8% с перераспределением в сторону групп с более редкой частотой болевых приступов.

Соответственно, на момент окончания терапии препаратом Фосфоглив Урсо число пациентов с полным отсутствием билиарной колики составило 94,7% против 7,9% на старте терапии.

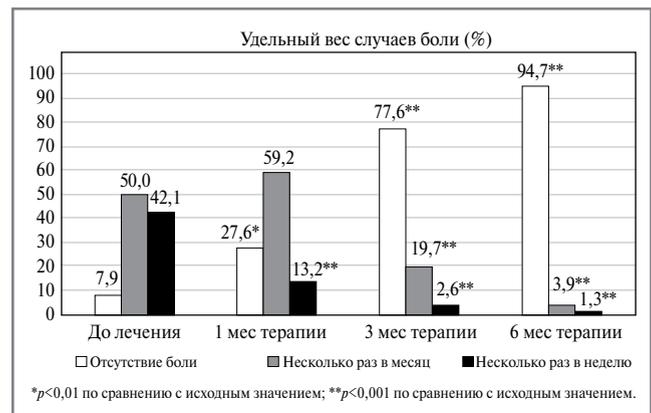
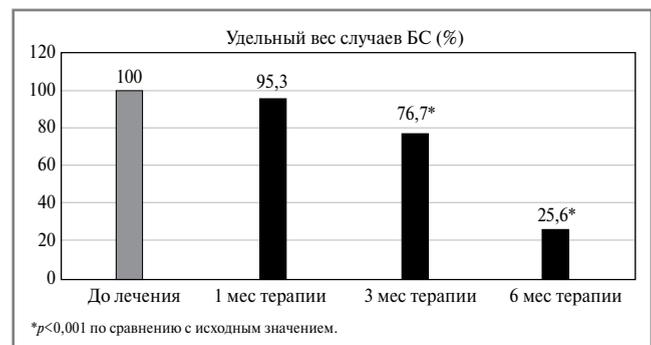
Параллельно с приступами ББ у пациентов зарегистрированы различные нарушения функционального состояния ЖП (табл. 2).

Как следует из табл. 2, на старте исследования у пациентов отмечены утолщение стенки ЖП на более 1,5 см, увеличение его тощачового и постпрандиального объемов, признаки гипомоторной дискинезии в виде уменьшения ФВ до 33,4±1,2%. На фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо выявлена нормализация размеров стенки ЖП, что косвенно свидетельствовало об уменьшении выраженности субклинического воспаления, т.е. о противовоспалительном действии препарата.

Параллельно с уменьшением микровоспаления стенки ЖП отмечено восстановление его моторной активности в виде уменьшения тощачового и постпрандиального объемов. Достоверное улучшение функционального состояния ЖП проявлялось возрастанием ФВ, которая увеличилась к завершению 3-го месяца до 41,7±1,0% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением), 6-го месяца – до 46,0±1,3% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением). Результаты 6-месячного лечения свидетельствовали о восстановлении моторики ЖП, приближенной к нормальной, достигающей 50% и более, что подтверждало гипотезу об эукинетицеском действии ГК.

Вместе с улучшением сократительной функции ЖП у пациентов отмечено регрессирование нарушений реологии желчи (рис. 2).

Как следует из данных, представленных на рис. 2, уже после 1 мес терапии число пациентов с ЖКБ I стадии снизилось до 95,3%. Далее через 3 мес лечения число пациентов с нарушением реологии желчи составило 76,7% ($p<0,05$ по сравнению с исходными данными), а через 6 мес – 25,6% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением).

**Рис. 1.** Частота ББ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК, % (n=330 [100%]).**Fig. 1.** The incidence of biliary pain during therapy with a fixed combination of GA+UDCA, % (n=330 [100%]).**Рис. 2.** Динамика частоты ЖКБ I стадии по данным УЗИ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК.**Fig. 2.** Changes in the rate of stage I cholelithiasis according to ultrasound data during therapy with a fixed combination of GA+UDCA.

На фоне уменьшения частоты ЖКБ I стадии значимо модифицирован спектр изменений, характеризующих различную степень выраженности нарушений реологии желчи (рис. 3).

Как свидетельствуют данные рис. 3, до начала лечения среди пациентов преобладала наиболее тяжелая с точки зрения нарушений реологии желчи смешанная форма, частота которой превышала 44% случаев. Число пациентов с БС немного превышало 30%, а минимальным было число больных с МХЛ – 25,6%.

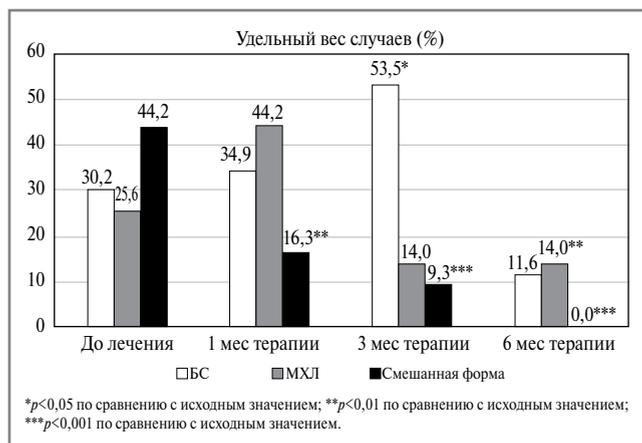


Рис. 3. Динамика уменьшения литогенных фракций желчи по данным УЗИ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК.

Fig. 3. Reduction of lithogenic bile fractions over time according to ultrasound during therapy with a fixed combination of GA+UDCA.

Через 1 мес терапии препаратом Фосфоглив Урсо отмечено достоверное снижение удельного веса пациентов со смешанным вариантом – до 16,3% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением). Параллельно выявлены увеличение числа пациентов с МХЛ до 44,2% и прирост БС до 34,9%. Данная динамика происходила за счет изменения реологических характеристик желчи, растворения ее наиболее легких фракций, уменьшения литогенности и перепрофилирования в более легкие варианты нарушений. Показательным стал тот факт, что у 15 (4,6%) человек уже к окончанию 1-го месяца лечения полностью регрессировали проявления ЖКБ I стадии.

Указанная динамика достигла своего максимума к 3-му месяцу терапии, когда число пациентов со смешанным вариантом и МХЛ регрессировало до 9,3% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением) и 14% соответственно. В целом отмечено преобладание наиболее легкой формы ЖКБ I стадии в виде БС, который в общей структуре зафиксирован у 53,5% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). При этом у 76 (23,2%) человек к концу 3-го месяца лечения зафиксировано полное разрешение нарушений реологии желчи.

Через 6 мес терапии отмечен полный регресс смешанного варианта ЖКБ I стадии ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением). Кроме того, выявлено прогрессивное снижение числа пациентов с БС до 11,6%. Число больных с МХЛ сохранилось на уровне 14% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением), что свидетельствовало о конечности действия ЛП у многих пациентов и, возможно, о необходимости воздействия на другие факторы риска и патогенетические механизмы. Полное восстановление нормальных реологических свойств желчи зарегистрировано почти у 75% пациентов, что свидетельствовало о высокой эффективности комбинированной терапии.

На протяжении 6-месячного периода наблюдения не зарегистрировано ни одного случая камнеобразования и развития какого-либо осложнения.

На фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК в 10,4% случаев зарегистрированы НЯ. В порядке убывания частоты они распределились следующим образом: диарея (4,8%), тошнота (2,1%), горечь во рту (1,8%), вздутие живота (0,9%), головная боль (0,3%), изжога (0,3%), слабость (0,3%).

Переносимость терапии как очень хорошую оценили 39,2% врачей и 43,3% пациентов, как хорошую – 47,6 и 46,2%, как удовлетворительную – 13,2 и 10,5% соответственно. Плохие и очень плохие оценки не даны ни одним из респондентов.

Таким образом, терапия комбинацией ГК и УДХК представляется оптимальной и безопасной для пациентов с ЖКБ I стадии, учитывая наличие достоверной положительной динамики препарата в виде уменьшения частоты БАС на 86,9% за 6 мес терапии, улучшения сократительной функции ЖП, физико-химических свойств желчи. Преимуществом препарата Фосфоглив Урсо является его воздействие на субклиническое воспаление в стенке ЖП, восстановление ее сократительной функции и возможность восстановления реологии желчи в 74,4% случаев, как ранних форм ЖКБ I стадии в виде БС, так и более выраженных, таких как МХЛ и смешанный вариант, в особенности по мере увеличения длительности лечения до 6 мес.

Заключение

В настоящее время в связи с увеличением заболеваемости ЖКБ и появлением новых диагностических подходов выявления ранних докаменных изменений реологии желчи возникла явная необходимость уточнения классификации и алгоритмов диагностики ЖКБ, позволяющих выработать наиболее оптимальную терапевтическую тактику, направленную на максимальное сохранение нормального физико-химического состава желчи, желчеотока и собственно ЖП.

Четкая верификация варианта ЖКБ I стадии позволяет проводить более широкие проспективные исследования, направленные на определение их этиологических особенностей, клинического прогноза и разработку оптимальной лечебной тактики для предотвращения развития конкрементов и осложнений (острого билиарного панкреатита и холангита).

В настоящее время мы не можем различать те формы ЖКБ, которые приводят или не приводят к камнеобразованию и осложнениям, поэтому лечение всех вариантов начальных изменений реологии желчи является актуальной задачей современной билиологии. Универсальными ЛП при ЖКБ I стадии служат УДХК и ее фиксированная комбинация с ГК.

Раскрытие интересов. В подготовке исследования принимала участие компания АО «Отисифарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The company "OTCPharm" JSC took part in the preparation of the study. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Отисифарм».

Funding source. This article was prepared with support of OTCPharm JSC.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали 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.

Коллектив авторов выражает благодарность всем врачам-исследователям за участие в исследовании.

Список сокращений

БАС – болевой абдоминальный синдром
 ББ – билиарная боль
 БС – билиарный сладж
 ГК – глицирризиновая кислота
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖП – желчный пузырь
 ЛП – лекарственный препарат
 МХЛ – микрохолецистолитиаз

НЯ – нежелательное явление
 ОП – острый панкреатит
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФБР – функциональное билиарное расстройство
 ФВ – фракция выброса
 ЭГЦ – энтерогапатическая циркуляция
 ЭУС – эндоскопическая ультразвуковая сонография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya YeK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Il'chenko AA. *Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchnykh putej: rukovodstvo dlia vrachei*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653-7. DOI:10.3748/wjg.v11.i11.1653
- Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ. *Journal of Hepatology*. 2016;65:146-81 [Klinicheskie rekomendatsii EASL po profilaktike, diagnostike i lecheniiu ZhKB. *Journal of Hepatology*. 2016;65:146-81 (in Russian)].
- Костюченко М.В., Гахраманов Т.В. Взгляд хирурга на проблему билиарного сладжа. *Справочник поликлинического врача*. 2015;4-5:36-7 [Kostiuchenko MV, Gakhramanov TV. *Vzgliad khirurga na problemu biliarnogo sladzha*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;4-5:36-7 (in Russian)].
- Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778-82. DOI:10.1038/nm1785
- Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623-35. DOI:10.1016/j.bpg.2014.07.013
- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215-20. DOI:10.3748/wjg.v18.i31.4215
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41183. DOI:10.1371/journal.pone.0041183
- Zorniak M, Sirtl S, Beyer G, et al. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919-96. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327955
- Thevenot A, Bournet B, Otal P, et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2361-8. DOI:10.1007/s10620-013-2632-y
- Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г., и др. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения. *Медицинский совет*. 2020;(21):110-6 [Minushkin ON, Topchiy TB, Burdina EG, et al. Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes and difficulties of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):110-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-21-110-116
- Lee YS, Kang BK, Hwang IK, et al. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):594-8. DOI:10.1097/MCG.0000000000000202
- Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
- Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Желчнокаменная болезнь и билиарный сладж: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М.: Прима Принт, 2021 [Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. *Zhelchnokamennnaya bolezni i biliarnyi sladzh: sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniiu i profilaktike*. Moscow: Prima Print, 2021 (in Russian)].
- Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., и др. Диагностика и лечение пациентов с билиарным сладжем как причиной панкреатита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2021;1(50):69-76 [Gubergrits NB, Byelayeva NV, Lukashevich GM, et al. Diagnosis and treatment of patients with biliary sludge causing pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2021;1(50):69-76 (in Russian)]. DOI:10.33149/vkp.2021.01.09
- Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963-72. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
- May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(2):139-48. DOI:10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x
- Realini S, Reiner M, Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980;110(22):879-80 (in French).
- Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK, et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1998;115(1):124-8. DOI:10.1016/s0016-5085(98)70373-7
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., и др. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2021;(5):102-10 [Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Ibragimova ZM, et al. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):102-10 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-102-110
- Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm*. 2019;559:271-7. DOI:10.1016/j.ijpharm.2019.01.047
- Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.033

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2024





Результаты немедицинского переключения с оригинального инфликсимаба на его российский биосимиляр у больных язвенным колитом

М.Ю. Тимановская[✉], О.В. Князев, А.И. Парфенов

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность лечения российским биосимиляром (БС) инфликсимаба (ИНФ) у больных язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование стабильных пациентов с ЯК, которые наблюдаются на базе отделения патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» и прошли немедицинское переключение с оригинального ИНФ на его российский БС. Первичным результатом является продолжение лечения в течение 16 нед после смены. Вторичные результаты включают частоту потери ответа, нежелательные явления и иммуногенность в течение первых 12 мес после смены.

Результаты. Не отмечено существенной разницы в продолжении приема ИНФ между группой БС, группой переключения и контрольной группой. В группе чередования лечения по разным торговым наименованиям выявлено наибольшее число случаев потери ответа и развития нежелательных явлений.

Заключение. Немедицинское переключение с оригинального препарата ИНФ на его российский БС, а также терапия БС по одному торговому наименованию демонстрируют схожие клинические результаты по сравнению с продолжением приема оригинальной молекулы для лечения ЯК. Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность немедицинского перехода на ИНФ у пациентов с ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, биосимиляр, инфликсимаб

Для цитирования: Тимановская М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Результаты немедицинского переключения с оригинального инфликсимаба на его российский биосимиляр у больных язвенным колитом. Терапевтический архив. 2025;97(2):145–148.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203184

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Results of non-medical switching from original infliximab to its Russian biosimilar in patients with ulcerative colitis

Maria Iu. Timanovskaia[✉], Oleg V. Knyzev, Asfold I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the Russian biosimilar infliximab in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. This is a retrospective study of stable patients with UC, who are followed up at the department of bowel pathology of Loginov Moscow Clinical Scientific Center and who underwent a non-medical switch from the original infliximab to its Russian biosimilar. The primary outcome is treatment continuation for 16 weeks after the switch. Secondary outcomes include the rate of loss of response, adverse events, and immunogenicity during the first 12 months after the switch.

Results. There was no significant difference in infliximab continuation between the biosimilar, switch and control groups. While the alternation group had the highest rate of loss of response and adverse events.

Conclusion. Non-medical switching from the original infliximab to its Russian biosimilar, as well as therapy with a biosimilar under one trade name, demonstrates similar clinical results compared to continuing to take the original molecule for the treatment of UC. The obtained data confirm the safety and efficacy of non-medical switching to infliximab in patients with UC.

Keywords: ulcerative colitis, biosimilar, infliximab

For citation: Timanovskaia M Iu, Knyzev O V, Parfenov A I. Results of non-medical switching from original infliximab to its Russian biosimilar in patients with ulcerative colitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203184

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются неизлечимыми иммуноопосредованными хроническими заболеваниями с низкой смертностью, которые требуют пожизненного лечения противовоспалительными

и биологическими препаратами (БП), иммунодепрессантами. В частности, разработка и внедрение БП кардинально изменили стратегию лечения ВЗК, а в течение последних десятилетий отмечается повсеместное увеличение числа случаев их использования.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тимановская Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника. E-mail: zwmr306@mail.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника

[✉]Maria Iu. Timanovskaia. E-mail: zwmr306@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7937-2346

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

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

Поскольку заболеваемость и распространенность ВЗК продолжают расти, соответственно, прямые и косвенные расходы на ВЗК увеличиваются. Основные расходы обусловлены госпитализациями, хирургическими операциями, амбулаторными визитами, процедурами и фармацевтическими средствами. Еще более важным является то, что растущее использование БП привело к значительному росту расходов на здравоохранение для пациентов с ВЗК [1]. В настоящее время патенты на несколько биологических агентов либо истекли, либо близки к истечению срока, что позволяет выводить на рынок биосимиляры (БС). Ожидается, что внедрение БС снизит расходы на здравоохранение и увеличит доступность лечения для пациентов с ВЗК. Из-за короткой истории существования БС имеется несколько споров относительно их биоаналогичности, а именно эффективности, безопасности, иммуногенности, взаимозаменяемости по отношению к их оригиналам.

Хотя БС известны как очень похожие агенты оригинальных (референтных БП), их не следует называть или приравнивать к генерикам, которые эквивалентны оригинальным продуктам по нескольким аспектам, таким как дозировка, сила действия, способ введения, эффективность и т.д. Не должно быть клинически значимых различий между БС и их оригиналами по безопасности, чистоте или эффективности [1]. Поскольку биологические агенты синтезируются в живых клетках, два БП не могут быть структурно идентичными из-за уникальных посттрансляционных модификаций [2]. Следует отметить, что научные принципы, лежащие в основе сопоставимости, применимые к БС, являются такими же, как и те, которые связаны с изменениями в процессе производства оригиналов.

Регуляторный процесс одобрения БС отличается от процесса одобрения оригинальных лекарственных препаратов [3]. Новые биологические агенты (оригиналы) должны быть протестированы по каждому клиническому показанию, для которого запрашивается одобрение, что обычно является наиболее трудоемким и дорогостоящим этапом новой биологической разработки. Напротив, для биоаналогов можно использовать сокращенный процесс одобрения, который в основном фокусируется на его структурном, аналитическом и сходстве *in vitro* с референтным продуктом. Следуя этому пути, перед одобрением биоаналогов требуется только одно сравнительное клиническое исследование, которое включает оценку фармакокинетики и иммуногенности, и эти данные могут быть экстраполированы на другие показания. Благодаря этому пути первый биоаналог инфликсимаба (ИНФ) – СТ-Р13 – одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМЕА) в 2013 г. и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в апреле 2016 г. [4]. Использование СТ-Р13 по показаниям для лечения ВЗК экстраполировано из результатов рандомизированных клинических исследований при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [5]. В настоящее время проведено большое количество исследований, подтверждающих предположение о том, что эффективность и безопасность СТ-Р13 и оригинального препарата сопоставимы [1–5].

В 2017 г. в Европе и США приняты рекомендации относительно взаимозаменяемости оригинальных препаратов и БС. В обновленной позиции Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита – ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ЕССО) указано, что использование БС растёт, соответственно, они играют важную роль в

лечении пациентов с ВЗК [6]. Кроме того, в отчете подтверждено, что переход с оригинальных препаратов на биоаналоги приемлем [6], но должен осуществляться после тщательного обсуждения врачами и пациентами. Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендовала врачам, назначающим препараты, не допускать немедицинского перехода с оригинальных препаратов на БС [7].

ИНФ компании ВЮСАД (ИНФ-Б) – это первый российский БС ИНФ, который активно применяется с 2018 г. Показания для лечения ВЗК экстраполированы с учетом проведенных клинических исследований у больных анкилозирующим спондилитом и ревматоидным артритом, в которых препарат продемонстрировал эффективность и безопасность. Исследования по оценке его эффективности в когорте больных ВЗК не проводили.

Материалы и методы

На базе отделения патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им А.С. Логинова» проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, на выполнение которого получено одобрение локального этического комитета. В исследование включены пациенты, получавшие биологическую терапию препаратом ИНФ с февраля 2019 г. по март 2023 г. Пациентов рандомизировали на 4 группы. Группу 1 (контрольную) составили больные, получавшие оригинальный ИНФ (ИНФ-О) по торговому наименованию Ремикейд в качестве терапии 1-й линии. К группе 2 отнесены те, кто получал лечение российским БС ИНФ производства ВЮСАД (ИНФ-Б) в качестве терапии 1-й линии. Группу 3 составили пациенты, переведенные с ИНФ-О на ИНФ-Б. Группу 4 представляли пациенты, чередовавшие лечение ИНФ-О и ИНФ-Б.

Критерии включения: взрослые в возрасте 18 лет и старше с клинически, эндоскопически и/или рентгенологически подтвержденным диагнозом ЯК. Все пациенты должны были ранее завершить индукционный курс биотерапии ИНФ и успешно получать противорецидивное лечение по стандартному графику 5 мг на 1 кг 1 раз в 8 нед в качестве терапии 1-й линии до начала исследования. Пациенты из группы переключения получили не менее 3 инфузий БС, а пациенты из группы чередования – не менее 3 чередований ИНФ-О и БС с обычным интервалом поддерживающей дозировки. У всех пациентов на момент включения в исследование подтверждена клиническая и эндоскопическая ремиссия.

Критерии исключения: неадекватное последующее наблюдение для определения продолжения приема препаратов, обострение заболевания.

Исследование включало основные демографические данные, информацию о сопутствующем использовании иммуносупрессоров, длительности приема ИНФ-О до даты переключения и после, протяженности поражения по Монреальской классификации, уровне С-реактивного белка. Для определения активности воспалительного процесса использовали индекс Мейо. Оценивали клинические результаты после переключения: остаточную продолжительность приема ИНФ, иммуногенность, осложнения заболевания и причины прекращения лечения.

Результаты

Первичным результатом являлось продолжение лечения ИНФ через 16 нед после начала наблюдения. Продолжение лечения ИНФ определяли как продолжающиеся инфузии БП согласно стандартному графику введения, как указано в клинической документации. Вторичные резуль-

Таблица 1. Демографические данные пациентов**Table 1. Patient demographic data**

| Характеристики | ИНФ-О, n=30 | ИНФ-Б, n=35 | Группа переключе- ния, n=40 | Группа чередова- ния, n=24 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Пол, абс. (%) | | | | |
| • мужской, 59 (46) | 12 | 15 | 20 | 12 |
| • женский, 70 (54) | 18 | 20 | 20 | 12 |
| Возраст, лет | 40±18 | 38±19 | 38±20 | 39±18 |
| Протяженность поражения, абс. (%): | | | | |
| • левосторон- ный колит, 41 (32) | 10 | 11 | 19 | 11 |
| • тотальный колит, 88 (68) | 20 | 24 | 21 | 13 |
| Сопутствующая иммуно- супрессивная терапия: азатиоприн | 20 | 25 | 30 | 16 |
| Исходный С-реактивный белок, мг/л | 1,91±2,12 | 1,78±2,78 | 2,4±1,99 | 2,08±2,45 |

таты оценивали через 48 нед от начала исследования, они включали причины прекращения, такие как потеря ответа, нежелательные явления (НЯ) во время приема ИНФ или факторы, зависящие от пациента (определяемые как его решение прекратить прием ИНФ по причинам, не указанным ранее). Потерю ответа определяли как ухудшение заболевания либо клинически, либо эндоскопически при получении регулярного лечения ИНФ.

Всего проанализированы 129 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Из них 40 человек переведены с оригинального препарата на ИНФ-Б в течение установленного периода наблюдения, в то время как 30 пациентов продолжали лечение ИНФ-О. Еще 35 больных получали ИНФ-Б в качестве терапии 1-й линии, а группу чередования составили 24 пациента. Демографические данные пациентов обобщены в **табл. 1**, демонстрирующей схожие клинические исходные показатели во всех когортах. Статистически значимых различий в отношении характеристик заболевания между группами не выявлено.

Таблица 2. Частота и характер НЯ**Table 2. Frequency and nature of adverse events**

| Характеристики | ИНФ-О, n=30 | ИНФ-Б, n=35 | Группа переключения, n=40 | Группа чередования, n=24 |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Частота НЯ, абс. (%) | 3 (10) | 5 (14) | 7 (17,5) | 8 (33) |
| Характер | Удушье – 1 крапивница – 1 | Удушье – 1, крапивница – 3, ринит – 2 | Удушье – 2, ангионевротический отек лица – 3, крапивница – 1, головная боль – 1 | Удушье – 2, ангионевротический отек лица – 3, крапивница – 1, анафилактический шок – 2 |
| Другие факторы отмены | Беременность – 1 | – | – | Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 – 2 |

Пациенты, которые оставались на оригинальном препарате, имели более короткую среднюю общую продолжительность приема ИНФ-О до переключения (22±9,7 мес) по сравнению с больными, переведенными на БС (28,2±11,9 мес) или начавшими чередовать введение препарата по разным торговым наименованиям (29,4±13,7 мес).

Несмотря на численное различие, статистически значимой разницы ($p=0,18$) в частоте продолжения лечения ИНФ по одному торговому наименованию ИНФ-Б и в группе переключения по сравнению с контрольной группой оригинального препарата в течение первых 12 мес не обнаружено. Продолжительность лечения ИНФ-О составила 31±18,7 мес, ИНФ-Б – 28±17,4 мес, в группе переключения – 26±15,3 мес. Самая низкая продолжительность лечения зафиксирована в группе чередования – 16±8,6 мес.

На протяжении года в группе оригинального препарата 5 (16,6%) человек прекратили лечение ввиду рецидива заболевания, в то время как в группе ИНФ-Б – 7 (20%). В группе переключения потеря ответа зафиксирована у 9 (22,5%) человек, а в группе чередования отмечен самый высокий ее показатель – у 8 (33,3%) пациентов. Все 29 человек, прекратившие лечение из-за потери ответа, госпитализированы. Из них у 18 эндоскопически выявлены признаки высокой активности заболевания (индекс Мейо 10±3 балла), что потребовало назначения системных глюкокортикоидов. Остальным 11 больным рекомендован курс будесонида-ММХ. В последующем все пациенты переключены на другие БП. Контроль над заболеванием достигнут консервативными методами лечения.

В когорте чередования 8 (33%) пациентов прекратили лечение из-за развития НЯ, в группе переключения – 7 (17,5%). В когорте ИНФ-Б зарегистрировано 5 (14%) НЯ, тогда как в группе ИНФ-О – 3 (10%). Все НЯ удалось купировать медикаментозно. В **табл. 2** обобщены частота и характер НЯ, что демонстрирует существенную разницу в клинических результатах в группе чередования. Один пациент из группы оригинального препарата и два человека из когорты чередования прекратили прием ИНФ из-за беременности и пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

У большинства пациентов после развития НЯ путем иммуноферментного анализа оценивали уровень иммуноглобулинов (Ig). Выявлено, что аллергические реакции на фоне терапии ИНФ и БС не связаны с уровнем IgE, а сопряжены с выработкой IgG4.

Заключение

Наше исследование представляет собой реальный клинический опыт немедического переключения на российский БС – ИНФ-Б, который показал, что терапия

ИНФ по одному торговому наименованию, а также переключение с ИНФ-О на ИНФ-Б не связаны с какими-либо существенными неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ЯК, получающих поддерживающую биологическую терапию. В частности, мы не обнаружили статистически значимых различий в показателях выживаемости терапии, НЯ или иммуногенности на протяжении года с момента немедицинского переключения. При этом чередование препаратов с разными торговыми наименованиями повышает риск развития НЯ, снижая профиль безопасности лечения.

Полученные результаты сопоставимы с клиническими данными о переходе на БС ИНФ в странах Европы и Азии, могут быть использованы при разработке будущих практических рекомендаций и гарантировать безопасность и эффективность при переходе на БС.

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 patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БП – биологический препарат

БС – биосимиляр

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ИНФ – инфликсимаб

ИНФ-Б – биоаналог инфликсимаба производства компании BIOCAD

ИНФ-О – оригинальный инфликсимаб торгового наименования Ремикейд

НЯ – нежелательное явление

ЯК – язвенный колит

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park SH, Park JC, Lukas M, et al. Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2020;18(1):34-44. DOI:10.5217/ir.2019.09147
2. Guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a therapeutic protein product to a reference product. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf>. Accessed: 12.01.2020.
3. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and Interchangeability of Infliximab and Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(1):53-70. DOI:10.1007/s11938-017-0122-6
4. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227.htm>. Accessed: 12.01.2020.
5. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203091
6. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):26-34. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw198
7. AGA makes six recommendations to FDA on interchangeable biosimilars. Available at: http://www.gastro.org/news_items/aga-makes-six-recommendations-to-fda-on-interchangeable-biosimilars. Accessed: 12.01.2020.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025



OMNIDOCTOR.RU



Кардиометаболические и генетические факторы прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени

В.П. Гомонова[✉], К.А. Райхельсон

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить вклад кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) в развитие компенсированного продвинутого хронического заболевания печени (КПХЗП) у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП).

Материалы и методы. Включены 108 пациентов с МАЗБП – они составили группу внутренней валидации. Для внешней валидации отобраны 30 пациентов с МАЗБП. Оценивались анамнестические, антропометрические и лабораторные данные, наличие полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G). Стеатоз выявлялся путем оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Жесткость печени оценивалась методом транзитной эластографии. КПХЗП устанавливалось при значении жесткости печени ≥ 8 кПа.

Результаты. В группе внутренней валидации получены статистически значимые различия при сравнении частоты КПХЗП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (отношение шансов – ОШ 5,58; 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–25,71), сахарного диабета 2-го типа – СД 2 (ОШ 4,58; 95% ДИ 1,59–13,21), ожирения (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,1–8,9), дислипидемии (ОШ 6,12; 95% ДИ 1,33–28,19) и мутантного G-аллеля гена *PNPLA3* (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,28–11,88). У пациентов с КПХЗП выявлены достоверно более высокие средние значения окружности талии (ОТ), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и триглицеридов, неинвазивных показателей стеатоза. Составленная прогностическая модель продемонстрировала прямую связь вероятности возникновения КПХЗП с наличием СД 2 (ОШ 3,28; 95% ДИ 0,62–17,33), дислипидемией (ОШ 5,89; 95% ДИ 1,21–28,67) и значением ОТ (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,11). Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не оказал значимого влияния на формирование поздних стадий заболевания. Внешняя валидация модели показала ее умеренную диагностическую способность.

Заключение. СД 2, дислипидемия и значения ОТ являются определяющими факторами в развитии КПХЗП у пациентов с МАЗБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЗБП в исследуемой когорте.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени, кардиометаболические факторы риска, *PNPLA3*, транзитная эластография

Для цитирования: Гомонова В.П., Райхельсон К.А. Кардиометаболические и генетические факторы прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2025;97(2):149–156. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203203

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире и ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью [1–4]. Согласно данным недавно проведенных метаанализов глобальная распространенность НАЖБП составляет более 30% и продолжает расти [1, 3], аналогичная ситуация наблюдается в Российской Федерации [4].

Известно, что подавляющее большинство случаев стеатоза печени связано с метаболической дисфункцией. В 2023 г. международным консенсусом уточнено понятие метаболически ассоциированной болезни печени (МАЗБП) и предложены новые критерии: стеатоз печени и наличие хотя бы одного из пяти факторов кардиометаболического риска. В ходе работы над консенсусом доказано, что 98% пациентов с НАЖБП соответствуют критериям МАЗБП [5]. По мнению российских экспертов, несмотря на то что термин НАЖБП на территории нашей страны пока сохраняется в официальной медицинской документации, в научных исследованиях и при публикации их ре-

зультатов следует активно использовать понятие МАЗБП и пользоваться новыми диагностическими критериями [6].

У ряда пациентов МАЗБП может прогрессировать с формированием таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), увеличивать смертность, связанную с заболеванием печени [7]. Поскольку тяжесть фиброза является одним из самых сильных предикторов клинических исходов МАЗБП, большое внимание уделяется его диагностике. Биопсия печени остается эталонным методом для этой цели, но она не подходит для широкой клинической практики ввиду хорошо известных ограничений (инвазивность процедуры и ее осложнения) [8]. Поэтому в последние годы акцент делается на использовании неинвазивных методов оценки фиброза для выявления пациентов с вероятным прогрессирующим течением заболевания, главным образом транзитной эластографии (ТЭ) [9–11].

Совершенствование и широкое распространение неинвазивных методов, сокращение потребности в проведении биопсии печени для стадирования заболеваний и необходимость выработки новых способов стратификации риска

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гомонова Вероника Павловна – ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института.
E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Райхельсон Карина Леонидовна – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института

[✉]Veronika P. Gomonova. E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-8159-9745

Karina L. Raikhelson. ORCID: 0000-0002-8821-6142

Cardiometabolic and genetic factors in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Veronika P. Gomonova[✉], Karina L. Raikhelson

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the contribution of cardiometabolic factors and *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism to the development of compensated advanced chronic liver disease (cACLD) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Materials and methods. 108 patients with MASLD were enrolled and formed the internal validation group; 30 patients with MASLD were selected for external validation. Anamnestic data, anthropometric and laboratory parameters and the presence of *PNPLA3* gene polymorphism I148M (rs738409 C>G) were assessed. Steatosis was detected by assessing the controlled attenuation parameter. Liver elasticity was assessed by transient elastography. cACLD was detected when the liver stiffness was ≥ 8 kPa.

Results. Statistically significant difference was observed in the internal validation group during comparison of the incidence of cACLD depending on the presence of arterial hypertension (odds ratio – OR 5.58; 95% confidence interval – CI 1.21–25.71), type 2 diabetes mellitus – T2DM (OR 4.58; 95% CI 1.59–13.21), obesity (OR 3.13; 95% CI 1.1–8.9), dyslipidemia (OR 6.12; 95% CI 1.33–28.19) and the mutant G allele of the *PNPLA3* gene (OR 3.9; 95% CI 1.28–11.88). Patients with cACLD had significantly higher mean values of waist circumference (WC), alanine aminotransaminase, aspartate aminotransaminase, gamma-glutamyl transferase and triglycerides, non-invasive markers of steatosis and fibrosis. The compiled prognostic model demonstrated a direct relationship between the likelihood of developing cACLD and the presence of T2DM (adjusted odds ratio – AOR 3.28; 95% CI 0.62–17.33), dyslipidemia (AOR 5.89; 95% CI 1.21–28.67) and WC value (AOR 1.05; 95% CI 1.01–1.11). *PNPLA3* I148M gene polymorphism did not significantly affect the development of late stages of the disease. External validation of the model showed its moderate diagnostic ability.

Conclusion. T2DM, dyslipidemia and WC values are the determining factors in the development of cACLD in patients with MASLD. The *PNPLA3* I148M gene polymorphism has no leading importance for the development of the progressive course of MASLD in the studied cohort.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, compensated advanced chronic liver disease, cardiometabolic risk factors, *PNPLA3*, transient elastography

For citation: Gomonova VP, Raikhelson KL. Cardiometabolic and genetic factors in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):149–156. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203203

развития клинически значимой портальной гипертензии привели к появлению в 2015 г. нового термина «компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени» (КПХЗП) [12]. Он отражает, что тяжелый фиброз и компенсированный цирроз – это континуум, и различить их в клинической практике зачастую невозможно. Предложены пороговые значения жесткости печени для выявления КПХЗП при ТЭ (<10 кПа – при отсутствии других известных клинических признаков исключают КПХЗП, от 10 до 15 кПа – указывают на вероятность наличия КПХЗП, но для подтверждения необходимы дополнительные исследования, >15 кПа – с высокой вероятностью указывают на наличие КПХЗП) [11, 13]. Позже эластометрические критерии пересмотрены для отдельных заболеваний печени. Для НАЖБП рекомендовано использовать пороговые значения <8 кПа для исключения КПХЗП (при отсутствии других известных клинических/визуализирующих признаков КПХЗП), а результат ≥ 12 кПа с высокой вероятностью предполагает наличие КПХЗП [14]. Данные критерии порогов жесткости печени рекомендованы и для использования в РФ [15].

Высокая распространенность патологии, рост заболеваемости и развития тяжелых осложнений определяют значимость изучения влияния факторов прогрессирования МАЖБП. Важно учитывать, что в различных популяциях естественное течение МАЖБП значительно отличается. В зависимости от ряда особенностей (генетических, этнических, экологических, диетических и пр.) одни и те же факторы будут неоднозначно влиять на прогрессирование МАЖБП в различных популяциях и регионах мира [16]. Доказана ключевая роль полиморфизма гена *PNPLA3* I148M в развитии и прогрессировании МАЖБП, однако его влияние в различных этнических группах неоднозначно, что, вероятно, зависит от эпигенетических составляющих

[17]. В российской популяции влияние мутации в гене *PNPLA3* на течение МАЖБП изучалось лишь в отдельных регионах и единичных работах [18–20], что актуализирует цель настоящего исследования.

Цель исследования – оценить вклад кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) в развитие КПХЗП у пациентов с МАЖБП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование. Для создания группы внутренней валидации проанализированы карты 423 пациентов с диагнозом НАЖБП (K76.0), проходивших обследование в условиях Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ в период с 2019 по 2022 г., подробные данные о формировании группы внутренней валидации опубликованы нами ранее [21]. Из 423 участников критериям включения соответствовали 108 человек (33 мужчины и 75 женщин). Для внешней валидации модели отобрано 30 амбулаторных карт пациентов с МАЖБП (9 мужчин и 21 женщина), проходивших обследование в условиях этой же клиники в период с 2023 по 2024 г. Средний возраст исследуемых группы внутренней валидации составил $61,2 \pm 14,1$ года, группы внешней валидации – $59,4 \pm 12,2$ года. Изучались анамнестические данные: уделялось особое внимание наличию в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД 2), дислипидемии [под фактором риска дислипидемии принимался уровень триглицеридов – ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или прием липидснижающей терапии; уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии]; оценивались рост-весовые показатели, индекс массы тела (для классифи-

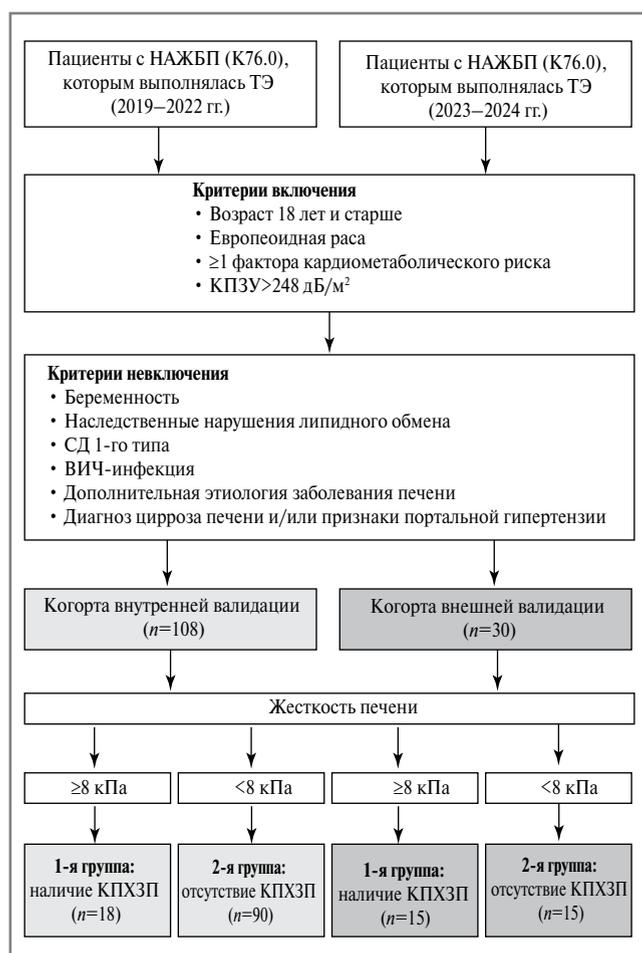


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Fig. 1. Study enrollment flowchart.

кации использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1997 г., где значения индекса ≥ 30 кг/м² расценивались как наличие ожирения), окружность талии (ОТ). У всех пациентов определен уровень тромбоцитов, сывороточных показателей состояния печени (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаргатаминотрансферазы – АСТ, γ -глутамилтрансферазы – ГГТ, щелочной фосфатазы – ЩФ, билирубина), липидный спектр и уровень глюкозы. Полиморфизм гена *Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 (PNPLA3)* I148M (rs738409 C>G) определялся методом полимеразной цепной реакции в образцах слюны (набор «ТестГен», Россия) в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине (ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»). Оценка жесткости печени и выраженности стеатоза выполнялась на аппарате «Фиброскан 502 TOUCH» (Echoscans, Франция) с функцией контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Диагноз МАЖБП установлен на основании выявленного стеатоза по данным ТЭ с функцией КПЗУ и наличии хотя бы одного кардиометаболического фактора риска: индекс массы тела ≥ 25 кг/м² или ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин; уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 ч после углеводной нагрузки в плазме венозной крови, или уровень гликиро-

ванного гемоглобина $\geq 5,7\%$, или наличие СД 2; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии; уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или прием липидснижающей терапии; уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии. КПХЗП устанавливалось при жесткости печени $\geq 8,0$ кПа, таким образом, среднее значение жесткости печени в основной группе (1-я группа) составило $10,92 \pm 3,69$ кПа, а в группе сравнения (2-я группа) – $5,53 \pm 1,08$ кПа. Все пациенты принадлежали к европеоидной расе, у них исключены другие причины стеатоза печени (алкогольный генез и жировая болезнь печени специфического генеза) и иные заболевания печени (вирусные, аутоиммунные и пр.); лица с сочетанным генезом стеатоза и фиброза печени, ранее установленным диагнозом цирроза и/или портальной гипертензии не включались в исследование (рис. 1).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы SPSS версии 26. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, оценка значимости различий – точного критерия Фишера. Для количественной оценки эффекта рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сила связи между категориальными данными оценивалась с помощью V Крамера. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось методом бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов группы внутренней валидации

В когорте разработки многофакторной модели по данным ТЭ КПХЗП выявлено у 18 пациентов, они составили 1-ю группу, 90 пациентов имели значение жесткости печени $< 8,0$ кПа – 2-я группа. Основные результаты антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 1, а также подробно описаны нами в ранее опубликованных материалах [21].

В 1-й группе по сравнению со 2-й наблюдалось статистически значимое повышение лабораторных маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ), а также ГГТ, в то время как уровень тромбоцитов, ЩФ, билирубина и глюкозы достоверно не различался. В 1-й группе наблюдался достоверно более высокий средний показатель КПЗУ, чем во 2-й группе, а также более высокие значения отдельных показателей кардиометаболического риска: ОТ и содержания ТГ (см. табл. 1).

У подавляющего большинства пациентов выявлен абдоминальный тип ожирения, без значимых различий между группами, при этом показатели ОТ оказались выше в группе КПХЗП.

Изучена частота выявления кардиометаболических и генетических факторов риска в группе создания модели, данные представлены в табл. 2.

Анализ анамнестических данных показал, что у пациентов с КПХЗП достоверно чаще выявлялись АГ, СД 2, ожирение, дислипидемия и полиморфизм гена *PNPLA3* по сравнению с контрольной группой. Шансы развития прогрессирующего заболевания печени у лиц с АГ увеличивались в 5,58 раза (95% ДИ 1,21–25,71), с СД 2 – в 4,58 раза

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп
Table 1. Main characteristics of the study groups

| Параметр | 1-я группа (наличие КПХЗП; n=18) | 2-я группа (отсутствие КПХЗП; n=90) | Значение p |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| Возраст, полных лет | 61,17±3,06 | 61,26±1,51 | n.s. |
| Пол, мужчины, абс. (%) | 7 (39) | 25 (28) | n.s. |
| Пол, женщины, абс. (%) | 11 (61) | 65 (72) | n.s. |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 33,92±6,09 | 31,02±6,63 | n.s. |
| Ожирение, абс. (%) | 14 (78) | 43 (48) | <0,05 |
| ОТ, см | 109,71±16,25 | 98,41±11,69 | <0,01 |
| Абдоминальное ожирение, абс. (%) | 18 (100) | 80 (89) | n.s. |
| АГ, абс. (%) | 16 (89) | 53 (59) | <0,05 |
| СД 2, абс. (%) | 11 (61) | 23 (26) | <0,01 |
| Антигипертензивная терапия, абс. (%) | 16 (89) | 53 (59) | <0,05 |
| Липидснижающая терапия, абс. (%) | 11 (61) | 43 (48) | n.s. |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 225,91±83,72 | 262,5±61,5 | n.s. |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | 6,59 (5,15; 8,05) | 5,73 (5,33; 6,12) | n.s. |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,11±1,25 | 5,45±1,27 | n.s. |
| Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л | 1,41±0,46 | 1,37±0,39 | n.s. |
| Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л | 4,05±1,09 | 3,36±1,17 | n.s. |
| ТГ, ммоль/л | 2,08 (1,61; 2,56) | 1,83 (1,16; 2,49) | <0,01 |
| Дислипидемия, n (%) | 16 (89) | 51 (57) | <0,05 |
| АЛТ, Ед/л | 73,02 (44,11; 101,93) | 46,14 (39,11; 53,18) | <0,05 |
| АСТ, Ед/л | 54,94 (38,55; 71,34) | 32,17 (27,23; 37,12) | <0,01 |
| ЩФ, Ед/л | 103,62±38,61 | 110,52±65,11 | n.s. |
| ГГТ, Ед/л | 114,22 (46,71; 181,72) | 71,42 (42,13; 100,74) | <0,05 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 17,28 (4,26; 30,31) | 15,44 (11,74; 19,14) | n.s. |
| Жесткость печени, кПа | 10,92±3,69 | 5,53±1,08 | <0,0001 |
| КПЗУ, дБ/м ² | 321,42±25,33 | 295,81±42,62 | <0,01 |
| PNPLA3 I148M (IM+MM) | 13 (72) | 36 (40) | <0,05 |

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: n.s. (not significant) – не значимо.

(95% ДИ 1,59–13,21), при наличии ожирения – в 3,13 раза (95% ДИ 1,1–8,9), дислипидемии – в 6,12 раза (95% ДИ 1,33–28,19), мутантного G-аллеля гена *PNPLA3* – в 3,9 раза (95% ДИ 1,28–11,88). Между всеми сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила взаимосвязи (диапазон V Крамера 0,2–0,3).

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности развития КПХЗП в зависимости от кардиометаболических факторов, полиморфизма гена *PNPLA3* I148M и значения КПЗУ [21].

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$z = -9,14 + 1,13 \times X_{\text{СД2}} + 1,77 \times X_{\text{д}} + 0,05 \times X_{\text{ОТ}} \quad (1)$$

где P – вероятность выявления КПХЗП (%), $X_{\text{СД2}}$ – наличие СД 2 (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{д}}$ – наличие дислипидемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ОТ}}$ – ОТ (см).

Значение логистической функции (1) в точке отсечения составило 19,22%. При значениях P выше или равных 19,22% определялся высокий риск выявления КПХЗП, а при значениях P < 19,22% – низкий риск КПХЗП. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 72,2 и 74,4% соответственно, точность – 84,3%. Площадь под ROC-кривой когорты создания модели составила 0,81±0,05 (95% ДИ 0,70–0,92).

Внешняя валидация прогностической модели

Внешняя валидация полученной прогностической модели выполнена с помощью ретроспективного анализа данных амбулаторных карт 30 пациентов с МАЖБП. Пациенты групп внутренней и внешней валидации оказались сопоставимы по полу, возрасту, выраженности структурных изменений печени. Сравнительный анализ предикторов модели выявления КПХЗП в группе разработки и в группе проверки представлен в табл. 3.

Таблица 2. Частота кардиометаболических и генетических факторов риска при МАЖБП в зависимости от наличия КПХЗП в группе внутренней валидации

Table 2. Frequency of cardiometabolic and genetic risk factors in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease depending on the presence of compensated advanced chronic liver disease (cACLD) in the internal validation group

| Факторы | Наличие КПХЗП | | | | p | ОШ; 95% ДИ |
|------------------------|----------------|------|-------------------|------|-------|------------------|
| | наличие (n=18) | | отсутствие (n=90) | | | |
| | абс. | % | абс. | % | | |
| АГ | 16 | 88,9 | 53 | 58,9 | 0,016 | 5,58; 1,21–25,71 |
| СД 2 | 11 | 61,1 | 23 | 25,6 | 0,005 | 4,58; 1,59–13,21 |
| Ожирение | 14 | 77,8 | 43 | 47,8 | 0,022 | 3,13; 1,1–8,9 |
| Абдоминальное ожирение | 18 | 100 | 80 | 88,9 | 0,2 | – |
| Дислипидемия | 16 | 88,9 | 51 | 56,7 | 0,015 | 6,12; 1,33–28,19 |
| PNPLA3 I148M | 13 | 72,2 | 36 | 40 | 0,018 | 3,9; 1,28–11,88 |

Таблица 3. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления КПХЗП в группе внутренней и внешней валидации

Table 3. Characteristics of the relationship between the predictors of the model and the probability of detecting cACLD in the internal and external validation groups

| Фактор | Скорректированное ОШ (95% ДИ) | | | |
|----------------------|-------------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| | группа внутренней валидации (n=108) | p | группа внешней валидации (n=30) | p |
| АГ | 3,28 (0,62–17,33) | n.s. | 1,25 (0,12–13,29) | n.s. |
| СД 2 | 3,09 (1,05–9,92) | 0,047 | 30,25 (1,64–558,9) | 0,022 |
| Ожирение | 1,21 (0,23–6,34) | n.s. | 2,11 (0,11–42,05) | n.s. |
| ОТ, см | 1,05 (1,01–1,11) | 0,018 | 1,18 (1,02–1,38) | 0,029 |
| Дислипидемия | 5,89 (1,21–28,67) | 0,028 | 19,06 (1,33–273,14) | 0,03 |
| PNPLA3 I148M (IM+MM) | 1,29 (0,63–2,63) | n.s. | 0,29 (0,02–4,02) | n.s. |

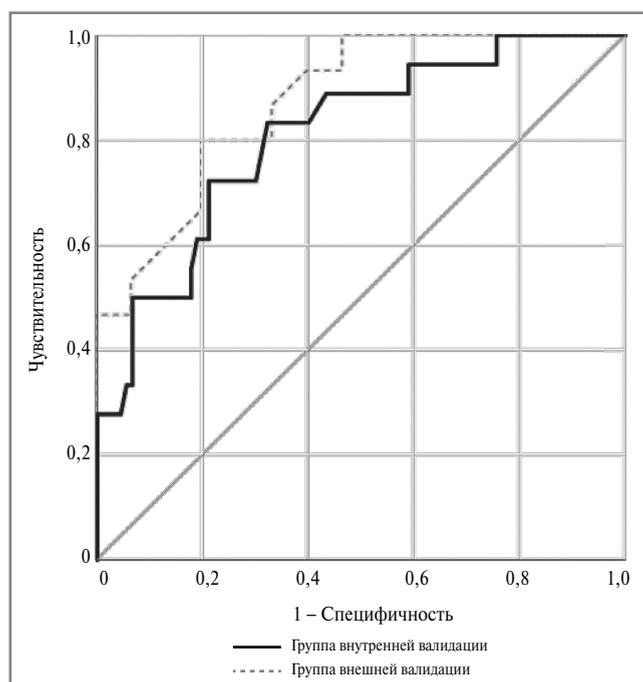


Рис. 2. Сравнительные данные выявления КПХЗП в группах внутренней и внешней валидации.

Fig. 2. Comparative data on the detection of cACLD in internal and external validation groups.

Площадь под ROC-кривой группы внешней валидации составила $0,87 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,75–0,99). Однако при использовании ранее определенного порогового значения логистической функции ($p=0,192$) отмечается высокая чувствительность – 100%, но низкая специфичность модели – 53,3%, точность – 76,7%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей валидации прогностической модели на более широкой выборке пациентов с целью определения оптимального порогового значения выявления КПХЗП. Сравнительные данные анализа ROC-кривых групп внутренней и внешней валидации представлены на **рис. 2**.

Обсуждение

В исследуемой нами когорте внутренней валидации показано независимое влияние СД 2, ожирения, АГ, дислипидемии, мутантного варианта гена *PNPLA3* на формирование прогрессирующего фиброза печени. При этом у пациентов с дислипидемией повышение уровня ТГ стало определяющим фактором развития КПХЗП, тогда как остальные показатели липидограммы достоверно не различались в исследуемых группах. Тромбоцитопения в периферической крови хоть и считается ранним маркером цирроза печени [22], но достоверных различий между группами не выявлено. При составлении прогностической модели, которая учитывала совокупность вклада этих факторов, обнаружено, что значимое влияние на развитие КПХЗП оказали только СД 2, значение ОТ и наличие дислипидемии. Анализ данных мировой литературы пока-

зывает неоднозначное влияние метаболических факторов на исходы МАЖБП в различных странах. В исследовании F. Kanwal и соавт. (2020 г.) [23] изучалось независимое и совместное воздействие СД 2, ожирения, гипертонии, дислипидемии на риск развития цирроза и ГЦР в американской популяции; отмечено, что каждый дополнительный метаболический фактор увеличивал риск цирроза печени и ГЦР. Таким образом, пациенты с АГ и дислипидемией имели в 1,8 раза более высокий риск прогрессирования до цирроза печени/ГЦР; риск оказался в 2,6 раза выше у пациентов с СД 2, ожирением, дислипидемией и АГ. Самый низкий риск прогрессирования наблюдался у пациентов с одним признаком метаболической дисфункции или без него. В мексиканской популяции логистический многомерный регрессионный анализ показал, что СД 2, системная АГ, высокий уровень холестерина и гипертриглицеридемия повышают риск развития фиброза печени, но только СД 2 и гипертриглицеридемия значительно повышали риск развития цирроза печени [24]. У шведской когорты пациентов (исследование AMORIS) выявлено, что ожирение достоверно связано с развитием ГЦР, но не цирроза. При этом другие компоненты метаболического синдрома (дислипидемия, гипергликемия, СД 2) оказались связаны с высоким риском и ГЦР, и цирроза [25]. В европейской когорте пациентов продемонстрировано, что СД 2 являлся независимым фактором риска прогрессирования НАЖБП до ГЦР или цирроза печени, при этом ожирение и АГ в этой популяции не оказывали значимого влияния на развитие неблагоприятных исходов [26], что наиболее согласуется с нашими данными.

Интересным результатом нашего исследования является то, что хотя мутантный G-аллель гена *PNPLA3* представляет собой фактор риска прогрессирующего течения МАЖБП, он оказался менее значим по сравнению с факторами, связанными с метаболической дисфункцией. В некоторых работах именно полиморфизмы генов играли ведущую роль в развитии фиброза при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) по сравнению с компонентами кардиометаболического риска [27, 28]. Так, по данным крупного исследования с участием 13 298 жителей США, наличие мутации гена *PNPLA3* связано с избыточным накоплением жира в печени, развитием фиброза и увеличением смертности от заболеваний печени [27]. В то же время метаанализ не выявил значимой связи между полиморфизмом гена *PNPLA3* и простым стеатозом в азиатской популяции, при этом у европейцев обнаружена сильная связь. В этом же метаанализе проанализирована связь мутации с развитием НАСГ – получены убедительные данные о влиянии мутантного аллеля на развитие прогрессирующих форм заболевания печени как в европейской, так и в азиатской популяции. У европейцев шансы развития НАСГ оказались выше, чем у азиатов: 3,11 (95% ДИ 1,82–5,33; $p < 0,0001$) против 2,33 (95% ДИ 1,83–2,96; $p < 0,00001$) соответственно [28]. Данные другого метаанализа также демонстрируют разные шансы развития НАЖБП в различных популяциях: ОШ и 95% ДИ для европеоидного, азиатского и испаноязычного населения составили 3,29 (2,47–4,39), 2,43 (2,06–2,87) и 3,98 (2,71–5,86) соответственно (все $p < 0,001$) [29]. Нами создана прогностическая модель для выявления КПХЗП, которая включает в себя неинвазивные параметры (наличие СД 2, дислипидемии и значения ОТ). Таким образом, в от-

личие от наиболее общепринятых [9] и рекомендуемых для применения в РФ [15] скрининговых индексов для определения риска поздних стадий заболевания (индекс FIB-4 – Fibrosis-4 index и NFS – Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) [28, 30] наша модель не содержит лабораторных показателей, а базируется на анамнестических данных и одном антропометрическом исследовании, поэтому может использоваться в качестве скрининговой оценки для выявления групп высокого риска прогрессирующего течения МАЖБП в широкой клинической практике. Кроме того, эта модель впервые создана при изучении когорты пациентов, соответствующих новым критериям МАЖБП, а не НАЖБП, а также направлена именно на выявление КПХЗП. Важно, что она разработана на основании данных пациентов, проживающих в РФ. Модель характеризуется средней чувствительностью и специфичностью. Внешняя валидация модели на небольшой независимой выборке продемонстрировала умеренную прогностическую способность выявления КПХЗП и требует дальнейшей валидации на большей выборке пациентов, проживающих в других регионах страны.

Заключение

СД 2, дислипидемия и значения ОТ являются определяющими факторами в развитии КПХЗП у российских пациентов с МАЖБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЖБП в исследуемой когорте. Внешняя валидация созданной прогностической модели выявления КПХЗП на независимой выборке продемонстрировала ее умеренную прогностическую способность.

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 добровольное информированное согласие 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

АГ – артериальная гипертензия
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ГГТ – γ -глутамилтрансфераза
 ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
 ДИ – доверительный интервал
 КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука
 КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени

МАЗБП – метаболически ассоциированная болезнь печени
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 ОТ – окружность талии
 ОШ – отношение шансов
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ТГ – триглицериды
 ТЭ – транзитная эластография
 ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*. 2022;12(6):824. DOI:10.3390/biom12060824
- 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
- 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
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
- 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
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44 [Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35-44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-961
- Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):72-84. DOI:10.1002/ncp.10449
- Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2026-39. DOI:10.1016/j.cgh.2023.03.042
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
- Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017;11(1):1-30. DOI:10.1007/s12072-016-9760-3
- Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2025;81(2):672-724. DOI:10.1097/HEP.0000000000000843
- de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52. DOI:10.1016/j.jhep.2015.05.022
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74. DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022
- Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.050
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):774. DOI:10.3390/ijms17050774
- Carlsson B, Lindén D, Brolén G, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1305-20. DOI:10.1111/apt.15738
- Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(3):258-63 [Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):258-63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11):24-32 [Krolevets TS, Livzan MA, Akhmedov VA, Novikov DG. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11):24-32 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32
- Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. 2019;12:85-8 [Raikhelson KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;12:85-8 (in Russian)].
- Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., и др. Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами. *Сеченовский вестник*. 2024;15(3):15-25 [Gomonova VP, Raikhelson KL,

- Pazenko EV, et al. Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors. *Sechenov Medicine Journal*. 2024;15(3):15-25 (in Russian)]. DOI:10.47093/2218-7332.2024.1075.16
22. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778-93. DOI:10.1111/liv.13317
23. Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020;71(3):808-19. DOI:10.1002/hep.31014
24. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Res*. 2020;9:56. DOI:10.12688/f1000research.21918.1
25. Nderitu P, Bosco C, Garmo H, et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1148-60. DOI:10.1002/ijc.30818
26. Alexander M, Loomis AK, van der Lei, J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med*. 2019;17(1):95. DOI:10.1186/s12916-019-1321-x
27. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 P148M and Liver Fat and Fibrosis Scores Predict Liver Disease Mortality in the U.S. Population. *Hepatology*. 2020;71(3):820-34. DOI:10.1002/hep.31032
28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25. DOI:10.1002/hep.21178
29. Dai G, Liu P, Li X, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI:10.1097/MD.00000000000014324
30. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. DOI:10.1002/hep.21496

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025



Ультразвуковое исследование мышц для диагностики саркопении у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

О.Э. Акчурина^{✉1}, Д.Д. Мухаметова¹, А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Оценить мышечную массу пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с помощью ультразвукового исследования. **Материалы и методы.** В исследование включены 102 пациента с ВЗК, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» (г. Казань). Среди них 49% пациентов с язвенным колитом, 51% – с болезнью Крона, 10 человек составили группу контроля (ГК). Медиана возраста в группе ВЗК – 39,5 [28,5; 50] года, в ГК – 37 [26; 38] лет. В группу ВЗК вошли 52 (51%) женщины, в ГК – 5 (50%). Пациентам проводилось обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), окружности середины плеча (ОСП, см) и окружности середины бедра (ОСБ, см) доминантной стороны; биоимпедансный анализ состава тела на аппарате ABC-02 МЕДАСС; ультразвуковое исследование толщины мышц в двух точках ведущей стороны: ультразвуковая толщина середины плеча (УЗ-СП), ультразвуковая толщина середины бедра (УЗ-СБ), динамометрия с использованием кистевого динамометра, оценка нутритивного статуса.

Результаты. По ИМТ пациенты распределились следующим образом: норма – у 12 (11,8%); избыток – у 25 (24,5%); ожирение – у 8 (7,8%). Медианы ОСП у женщин составили 28 [24,9; 31] см, в ГК – 28 [27; 28,5] см ($p>0,05$); у мужчин 29,8 [27; 32] см, в ГК – 33 [31; 34] см ($p<0,05$). Медианы ОСБ у женщин с ВЗК составили 54,25 [48,15; 58,10] см, в ГК – 61,5 [56; 67] см ($p<0,05$); у мужчин – 48 [46; 51,4] см, в ГК – 54 [53; 54] см ($p<0,05$). Медианы УЗ-СП у женщин с ВЗК составили 19,60 [18,23; 22,84] мм, в ГК – 22,49 [20,41; 22,66] ($p>0,05$); у мужчин с ВЗК – 26,45 [22,87; 29,24] мм, в ГК – 21,54 [21,18; 25,13] мм ($p>0,05$). Медианы УЗ-СБ у женщин с ВЗК составили 31,05 [23,21; 37,11] мм, в ГК – 41,30 [35,55; 41,74] мм ($p<0,05$), у мужчин с ВЗК – 30,90 [25,64; 39,99] мм, в ГК – 40,67 [39,10; 41,84] ($p<0,05$). По результатам биоимпедансометрии индекс скелетно-мышечной массы (иСММ) оказался низким у 32% пациентов, у 65% – в норме, а выше нормы – у 3%. УЗ-СП коррелировала с ОСП ($r=0,541$; $p<0,05$), с ИМТ ($r=0,448$; $p<0,05$), с иСММ ($r=0,666$; $p<0,05$) и динамометрией ($r=0,583$; $p<0,001$). УЗ-СБ коррелировала с ОСБ ($r=0,533$; $p<0,05$), ИМТ ($r=0,421$; $p<0,05$), с иСММ ($r=0,373$; $p<0,05$) и динамометрией ($r=0,226$; $p=0,027$).

Заключение. У пациентов с ВЗК ОСБ оказалась ниже, чем в ГК. УЗ-СБ у женщин и мужчин с ВЗК оказалась меньше, чем в ГК, что коррелировало с ОСБ, ИМТ, массой скелетных мышц по данным биоимпедансометрии и силой хвата по динамометрии.

Ключевые слова: саркопения, воспалительные заболевания кишечника, ультразвуковая диагностика

Для цитирования: Акчурина О.Э., Мухаметова Д.Д., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Ультразвуковое исследование мышц для диагностики саркопении у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2025;97(2):157–162.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203204

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Саркопения – прогрессирующее генерализованное состояние скелетных мышц, сопровождающееся потерей мышечной массы, уменьшением мышечной силы и снижением мышечной функции с увеличением риска неблагоприятных событий. Саркопения является важным фактором при оценке больного с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), поскольку имеет влияние на качество жизни, приводит к удлинению госпитализации, увеличивает потребность в хирургических операциях, способствует развитию послеоперационных осложнений, а также влияет на эффективность проводимой лекарственной терапии [1, 2].

Пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску саркопении, что доказывают данные недавнего метаанализа. Распространенность саркопении среди этой группы значительна: она обнаружена у 52% пациентов с болезнью Крона (БК) и у 37% – с язвенным колитом (ЯК) [1]. По другим данным, саркопения встречается с большим разбросом у 20–

70% пациентов с ВЗК [3, 4]. Возможные причины развития саркопении при ВЗК включают хроническое воспаление, нарушения всасывания белка, уменьшение потребления пищи, применение кортикостероидов и снижение уровня физической активности. Интересно, что недоедание считается известным фактором риска саркопении, однако стоит отметить, что у значительной доли пациентов с саркопенией в контексте ВЗК наблюдается избыточная масса тела или ожирение [5, 6].

«Золотым стандартом» для диагностики саркопении считается компьютерная томография, однако высокая стоимость процедуры и лучевая нагрузка ограничивают ее регулярное использование в практике. Помимо этого существуют значительные различия в выявлении саркопении. Имеющиеся диагностические алгоритмы и пороговые значения применимы к пожилым людям, в то время как пациенты с ВЗК – в основном молодого и трудоспособного возраста, что требует особого внимания в контексте данной проблемы [7]. Все эти причины, а также влияние саркопении

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Акчурина Ольга Эриковна – ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: olya-akchurina@mail.ru

Мухаметова Диляра Дамировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Одинцова Альфия Харисовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гастроэнтерологии ГАУЗ РКБ

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. специалист по терапии ГАУЗ РКБ

[✉]Olga E. Akchurina. E-mail: olya-akchurina@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5739-7807

Dilyara D. Mukhametova. ORCID: 0000-0003-2102-0142

Alfiya Kh. Odintsova. ORCID: 0000-0002-7148-8862

Diana I. Abdulganieva. ORCID: 0000-0001-7069-2725

Ultrasound of muscles for the diagnosis of sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases

Olga E. Akchurina^{✉1}, Dilyara D. Mukhametova¹, Alfiya Kh. Odintsova², Diana I. Abdulganieva^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

Abstract

Aim. To assess the muscle mass of patients with inflammatory bowel disease (IBD) using ultrasound.

Materials and methods. 102 IBD patients hospitalized in gastroenterology department of Republican Clinical Hospital (Kazan) were involved in the study. Among them, 49% of patients with ulcerative colitis, 51% with Crohn's disease, 10 people made up the control group (CG). The median age in the IBD group was 39.5 [28.5; 50] years, in the CG – 37 [26; 38] years. There were 52 (51%) women in the IBD group and 5 (50%) in the CG group. Patients were examined to assess body mass index (BMI), mid-upper arm circumference (MUAC, cm) and mid-thigh circumference (MTC, cm) of the dominant side; bioimpedance analysis of body composition using the ABC-02 "MEDASS" device; ultrasound examination of muscle thickness at two points on the leading side: ultrasound thickness of the middle of the shoulder (US-MUAC), ultrasound thickness of the middle of the thigh (US-MTC), dynamometry using a wrist dynamometer, assessment of nutritional status.

Results. According to BMI, patients were distributed as follows: normal in 57 (55.9%) patients; deficiency – in 12 (11.8%); overweight – 25 (24.5%); obesity – 8 (7.8%). Median MUAC in women with IBD was 28 [24.9; 31] cm, in CG – 28 [27; 28.5] cm ($p>0.05$); in men with IBD 29.8 [27; 32] cm, in CG – 33 [31; 34] cm ($p<0.05$). The median MTC in women with IBD was 54.25 [48.15; 58.10] cm, in CG – 61.5 [56; 67] cm ($p<0.05$); in men with IBD 48 [46; 51.4] cm, in CG – 54 [53; 54] cm ($p<0.05$). The median US-MUAC in women with IBD was 19.60 [18.23; 22.84] mm, CG 22.49 [20.41; 22.66] ($p>0.05$); in men with IBD 26.45 [22.87; 29.24] mm, in CG 21.54 [21.18; 25.13] mm ($p>0.05$). Median US-MTC in women with IBD was 31.05 [23.21; 37.11] mm, CG 41.30 [35.55; 41.74] mm ($p<0.05$), in men with IBD 30.90 [25.64; 39.99] mm, in CG 40.67 [39.10; 41.84] ($p<0.05$). According to the results of bioimpedansometry, the skeletal muscle mass index (SMI) was low in 32% of patients, normal in 65%, and above normal in 3%. US-MUAC correlated with MUAC ($r=0.557$; $p<0.05$), with BMI ($r=0.448$; $p<0.05$), with SMI ($r=0.666$; $p<0.05$). US-MTC correlated with MTC ($r=0.505$; $p<0.05$), with BMI ($r=0.376$; $p<0.05$), with SMI ($r=0.373$; $p<0.05$).

Conclusion. In patients with IBD, MTC was lower than in CG. US-MTC in women and men with IBD was lower than in CG, which correlated with MTC, BMI, skeletal muscle mass according to bioimpedance measurements and grip strength according to dynamometry.

Keywords: sarcopenia, inflammatory bowel diseases, ultrasound diagnostics

For citation: Akchurina OE, Mukhametova DD, Odintsova AKh, Abdulganieva DI. Ultrasound of muscles for the diagnosis of sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):157–162. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203204

на качество жизни, прогноз и лечение пациентов не вызывают сомнений в необходимости разработки простых и удобных методов диагностики саркопении.

Многообещающим решением стал метод ультразвукового исследования (УЗИ), так как он обладает рядом ключевых преимуществ: легок в использовании, мобилен, не сопряжен с облучением и имеет более низкую стоимость. УЗИ может предоставить точную количественную и качественную информацию о мышечной массе [8]. Исследования продемонстрировали, что УЗИ является наиболее точным методом для оценки мышечной массы по сравнению с биоимпедансным анализом и денситометрией [9].

В настоящее время ведется активная работа по разработке стандартов проведения УЗИ мышц для диагностики саркопении. Проведение дальнейших исследований по применению УЗИ для диагностики саркопении, а также разработка стандартов и методологии для описания и измерения мышц помогут улучшить раннюю диагностику и снизить риски для здоровья пациентов с ВЗК [10].

Цель исследования – оценить мышечную массу пациентов с ВЗК с помощью УЗИ.

Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента с ВЗК, соответствующих критериям включения и невключения (табл. 1), госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ГАУЗ РКБ в период с января 2024 по декабрь 2024 г. Среди включенных – 50 (49%) пациентов с ЯК, 52 (51%) – с БК. В группу контроля (ГК) вошли 10 человек. Медиана возраста пациентов составила 39,50 года [28,50; 50,00], в ГК – 37,00 [27,75; 37,75]. По полу исследуемые распределились следующим образом: в группе ВЗК 52 (51%) женщины, в ГК – 5 (50%). Семнадцать пациентов повторно осмотрены через 3 мес, на момент осмотра они получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб.

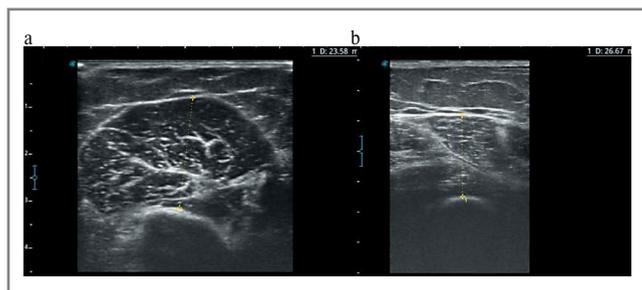
Пациентам проводилось обследование со сбором антропометрических данных – роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности середины плеча (ОСП) на доминантной стороне, окружности середины бедра (ОСБ) на доминантной стороне, окружности талии, бедер. Оценка тяжести обострения заболевания на момент госпитализации; тяжесть атаки ЯК определена согласно критериям Truelove–Witts, активность БК – по индексу Харви–Брэдшоу. Собранные данные о лечении заболевания на момент осмотра (применение ГИБП, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров). Распределение пациентов по активности заболевания на момент осмотра являлось следующим: ремиссия – 22 (23,8%), легкая атака – 45 (44,6%), среднетяжелая – 20 (19,8%), тяжелая – 12 (11,8%). Динамометрия проведена с помощью портативного кистевого цифрового динамометра МЕГЕОН 34090, показатели динамометрии (кг) оценены по половозрастным нормам. Параметры состава тела оценены с помощью биоимпедансного анализатора ABC-02 MEDASS по половозрастной норме. В качестве показателя, количественно отражающего мышечную массу пациента, выбран индекс скелетно-мышечной массы (иСММ, кг/м²), который представляет собой отношение скелетно-мышечной массы к росту.

Для оценки нутритивного статуса использован опросник SaskIBD-NR Tool, разработанный для пациентов с ВЗК [11].

УЗИ мышц проводилось с помощью прибора Sonoscape S2N линейным датчиком с частотой 4–16 МГц. Датчик устанавливался перпендикулярно ткани, под углом 90° относительно костных ориентиров. Степень давления на ткани являлась минимальной. Проведен анализ ультразвуковых толщин мышц плеча (УЗ-СП) и бедра (УЗ-СБ). УЗ-СП определена толщиной *musculus biceps brachii* (рис. 1, а), оценена в точке 50% на участке, измеряемом от передней части акромиона до локтевого сгиба, в котором можно пропальпировать сухожилие. УЗ-СБ оценена толщиной *musculus*

Таблица 1. Исследуемые параметры у больных ВЗК**Table 1. Studied parameters in inflammatory bowel disease patients**

| Критерии соответствия | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Критерии включения | <p>Диагностированное заболевание ЯК, БК</p> <p>Информированное согласие пациента на участие в исследовании</p> |
| Критерии неключения | <p>Возраст моложе 18 лет</p> <p>Беременность</p> <p>Профессиональные занятия спортом</p> <p>Наличие тяжелых хронических соматических заболеваний</p> |

**Рис. 1. Ультразвуковое измерение толщины мышц плеча (а), бедра (b). Эхограммы из личного архива авторов.****Fig. 1. Ultrasonic measurement of the thickness of the muscles of the shoulder (a), thigh (b). Ultrasonograms from the authors' personal archive.**

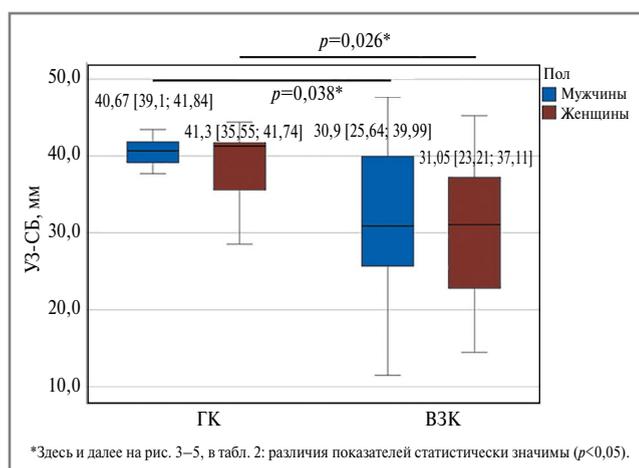
quadriceps femoris (рис. 1, b) – в точке 50% на участке, измеряемом от большого вертела бедра до проксимальной части надколенника [10].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ».

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Для оценки количественных показателей на соответствие нормальному распределению использованы критерии Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания нормально распределенных количественных показателей использовались средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD) границ 95% доверительного интервала. При распределении, отличном от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Для сравнения двух групп по количественному показателю, не подчиняющемуся нормальному распределению, применялся U -критерий Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с по-

**Рис. 2. Анализ УЗ-СБ в зависимости от наличия заболевания.****Fig. 2. Analysis of the ultrasonic mid-thigh thickness depending on the presence of the disease.**

правкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличным от нормального). В случаях, когда имелся сравнительный анализ количественных показателей с распределением, отличным от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Нами проанализированы антропометрические показатели. По ИМТ пациенты распределились следующим образом: нормальная масса тела наблюдалась у 57 (55,9%) пациентов, дефицит – у 12 (11,8%), избыточная масса тела – у 25 (24,5%), ожирение – у 8 (7,8%).

При сравнении медианы ОСП у женщин с ВЗК (28,00 [24,90; 31,00] см) с ГК (28,00 [27,00; 28,50] см) статистически значимая разница не выявлена. При сравнении медианы ОСП у мужчин с ВЗК (29,80 [27,00; 32,00] см) с ГК (33,00 [31,00; 34,00] см) выявлена статистически значимая разница ($p=0,021$). При сравнении медианы ОСБ у женщин с ВЗК (54,25 [48,15; 58,10] см) с ГК (61,50 [56,00; 67,00] см) выявлена статистически значимая разница ($p=0,024$). При сравнении медианы ОСБ у мужчин с ВЗК (48,00 [46,00; 51,40] см) с ГК (54,00 [53,00; 54,00] см) также выявлена статистически значимая разница ($p=0,014$).

Медиана абсолютного значения динамометрии ведущей руки у пациентов с ВЗК составила 31,10 [25,40; 46,20] кг. Динапения выявлена у 13 (13%) пациентов, в ГК у всех сила хвата оставалась в пределах нормы.

По результатам биоимпедансометрии дефицит скелетно-мышечной массы обнаружен у 32 (32%) пациентов. Среди этих пациентов дефицит массы тела по ИМТ выявлен только у 9 (28%) пациентов, у 3 (9%) имелась избыточная масса тела, а у 1 (3%) пациента выявлено ожирение. Результаты динамометрии у этих пациентов распределены следующим образом: у 9 (28,1%) наблюдалась динапения, у 22 (68,8%) сила хвата в норме, а у 1 (3,1%) пациента – выше нормы.

Также проведен анализ УЗ-СП и УЗ-СБ. При анализе УЗ-СП в зависимости от наличия заболевания не удалось

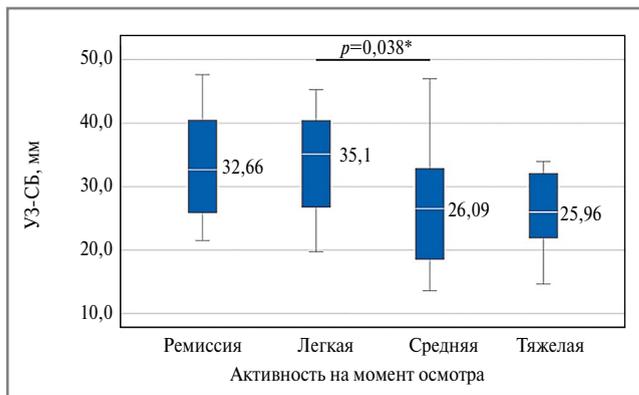


Рис. 3. Анализ УЗ-СБ в зависимости от активности заболевания.

Fig. 3. Analysis of the ultrasonic mid-thigh thickness depending on the activity of the disease.

установить статистически значимых различий ($p > 0,05$), однако при оценке УЗ-СБ в зависимости от наличия заболевания установлены существенные различия ($p < 0,05$) как среди мужчин, так и среди женщин (**рис. 2**).

Значения УЗ-СБ также статистически значимо различались в зависимости от активности заболевания ($p = 0,005$); **см. рис. 3**. Медиана УЗ-СБ у пациентов в ремиссии составила 32,66 [26,28; 40,22], с легким обострением – 35,10 [26,75; 40,30], со среднетяжелым – 26,09 [16,43; 32,53], с тяжелым – 25,96 [23,31; 31,48]. Апостериорный анализ показал, что значения УЗ-СБ у пациентов со среднетяжелым обострением оказались ниже, чем у пациентов с легким обострением ($p = 0,038$). По УЗ-СП статистически значимые различия не выявлены.

Нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи УЗ-параметров с антропометрическими данными, результатами биоимпедансометрии и динамометрии (**рис. 4**). Выявлены корреляционные связи УЗ-СП с ИМТ ($r = 0,448$; $p < 0,001$), ОСП ($r = 0,541$; $p < 0,001$), иСММ ($r = 0,666$; $p < 0,001$) и динамометрией ($r = 0,583$; $p < 0,001$). Также нами обнаружены корреляционные связи УЗ-СБ с ИМТ ($r = 0,421$; $p < 0,001$), ОСБ ($r = 0,533$; $p < 0,001$), иСММ ($r = 0,373$; $p < 0,001$) и динамометрией ($r = 0,226$; $p = 0,027$).

Риск мальнутриции по данным опросника SaskIBD-NR Tool среди пациентов распределился следующим образом: низкий риск – 55%, умеренный – 21,1%, высокий – 23,7%. Проанализировав зависимость показателя опросника SaskIBD-NR Tool и УЗ-СБ и УЗ-СП, мы получили статистически значимую отрицательную корреляционную связь между УЗ-СБ и SaskIBD-NR Tool ($r = -0,335$; $p = 0,04$); **рис. 5**.

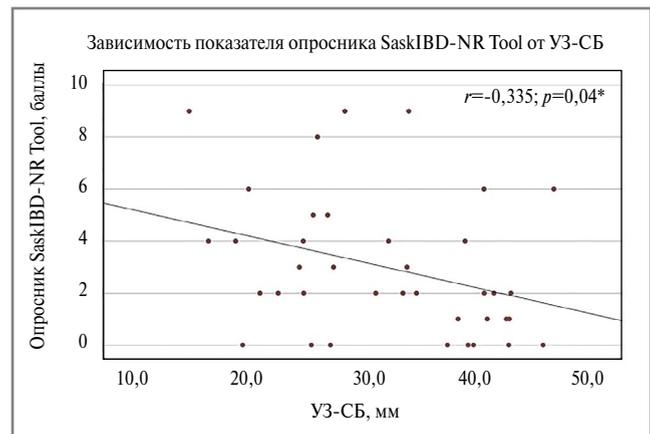


Рис. 5. График регрессионной функции, характеризующей зависимость УЗ-СБ с SaskIBD-NR Tool.

Fig. 5. Graph of the regression function characterizing the relationship of ultrasonic mid-thigh thickness with the SaskIBD-NR Tool.

Проведен анализ показателей 17 пациентов, находящихся на терапии ГИБП, через 3 мес после первого осмотра на фоне положительной динамики клинического состояния. При этом отмечены статистически значимые изменения (**табл. 2**).

Обсуждение

Взаимосвязь между ВЗК и саркопенией является важной клинической проблемой, оказывающей значительное влияние на результаты лечения и качество жизни пациентов. Внедрение надежных и доступных методов диагностики саркопении в клиническую практику может способствовать раннему вмешательству и созданию персонализированных лечебных планов, соответствующих индивидуальным потребностям каждого пациента.

В нашем исследовании при анализе антропометрических данных получены статистически значимые данные по ОСП в группе ВЗК по сравнению с ГК только среди мужчин. В литературе имеются данные по статистически значимой разнице значений ОСП у пациентов с ВЗК и ГК, но они не разделяют показатели в зависимости от пола [12]. При сравнении ОСБ среди пациентов с ВЗК и ГК статистически значимая разница получена как среди мужчин, так и среди женщин. В группе пациентов с ВЗК значения ОСБ оказались значимо ниже, чем в ГК. В литературе применение данной антропометрической метрики у пациентов с ВЗК не отражено.

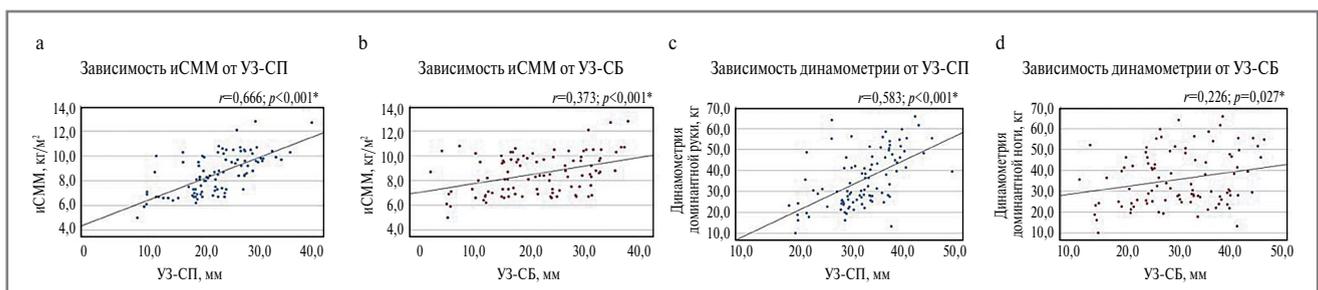


Рис. 4. Графики регрессионных функций, характеризующие зависимости УЗ-СП, УЗ-СБ с изучаемыми параметрами.

Fig. 4. Graphs of regression functions characterizing the relationship of ultrasonic mid-shoulder thickness and ultrasonic mid-thigh thickness with the studied parameters.

Таблица 2. Анализ динамики изучаемых показателей через 3 мес на фоне терапии ГИБП**Table 2. Analysis of the change of the studied parameters after 3 months after the start of GEBD therapy**

| Изучаемый признак | Этапы наблюдения | | | | p |
|-------------------------|------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|--------|
| | визит 1 | | визит 2 | | |
| | Me | Q ₁ -Q ₃ | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| Масса тела, кг | 70,00 (n=17) | 61,20–73,00 | 72,00 (n=17) | 64,00–75,00 | 0,038* |
| ИМТ, кг/м ² | 23,66 (n=17) | 20,58–25,18 | 23,78 (n=17) | 21,72–26,79 | 0,026* |
| иСММ, кг/м ² | 8,50 (n=17) | 7,50–10,30 | 9,30 (n=17) | 7,80–9,90 | 0,221 |
| УЗ-СП, мм | 22,87 (n=17) | 19,93–27,03 | 23,29 (n=17) | 22,79–27,38 | 0,174 |
| УЗ-СБ, мм | 38,98 (n=17) | 35,10–40,83 | 41,42 (n=17) | 37,22–44,41 | 0,045* |
| Динамометрия, кг | 30,45 (n=17) | 27,27–52,68 | 32,05 (n=17) | 28,73–53,80 | 0,268 |

В нашем исследовании снижение силы хвата доминантной руки по динамометрии выявлено у 13% пациентов. В литературе распространённость динапении среди пациентов с ВЗК варьирует. Так, в недавнем исследовании Г.Р. Бикбавовой и соавт. динапения выявлена у 32,5% пациентов с ЯК [13], а в работе G. Navarro и соавт. снижение мышечной силы составило 25,8% [14]. Разница показателей распространённости динапении может иметь несколько причин. Во-первых, в исследованиях использованы разные пороговые значения. Во-вторых, для оценки динамометрии не всегда может быть использована доминантная рука [15]. Несмотря на это, многие авторы отмечают снижение мышечной силы среди пациентов с ЯК и БК по сравнению с ГК [16]. Кроме того, хочется отметить, что в нашем исследовании у пациентов со сниженным иСММ по биоимпедансометрии не всегда отмечалась сниженная мышечная сила, что не позволило нам диагностировать саркопению только исходя из этих данных. В исследовании А. Nguyen и соавт., в котором проведена диагностика саркопении у пациентов с ВЗК с помощью денситометрии, показано, что сила хвата являлась плохим маркером изменения иСММ по денситометрии, что свидетельствует о невозможности изолированного применения этого метода для диагностики саркопении среди пациентов с ВЗК [17].

По результатам биоимпедансометрии дефицит скелетно-мышечной массы нами обнаружен у 32 (32%) пациентов, что согласуется с литературными данными о распространении саркопении при ВЗК [1]. Однако если рассматривать биоимпедансометрию в различных исследованиях, то сравнение будет затруднительно в силу применения разных аппаратов. Например, в работе Y. Zhang и соавт. использован анализатор, который автоматически рассчитывал индекс мышечной массы конечностей, который авторы и брали за основу диагностики саркопении [18]. Также хочется отметить, что у данного метода есть определенные недостатки, такие как чувствительность измерений к состоянию самого пациента, недавней физической активности и времени нахождения в горизонтальном положении, что не позволяет основывать диагностику исключительно на результате данного метода [19]. При этом в литературе есть данные о статистически значимой корреляции мышечной массы по биоимпедансному анализу с результатами оценки мышечной массы по магнитно-резонансной терапии [20].

При сравнении ультразвуковых параметров среди групп ВЗК и ГК более статистически значимой оказалась оценка мышц бедра. Существенные различия установлены как среди мужчин, так и среди женщин. Значения УЗ-СБ также статистически значимо различались в зависимости от активности заболевания, в отличие от УЗ-СП. В настоящее время в литературе имеется не так много работ по ультра-

звуковой оценке мышц среди пациентов с ВЗК. В исследовании N. Gettigan и соавт. получены схожие с нашими результаты о том, что УЗ-СБ (в работе параметр описывается как ТМТ – total muscle thickness) коррелировал с показателями мышечной массы по биоимпедансометрии [21]. В другом исследовании для оценки мышечной массы выбрана поясничная мышца, при этом показатели также сравнивались с биоимпедансометрией. Авторы получили умеренной силы статистически значимую корреляционную связь [22].

При оценке риска мальнутриции по данным опросника SaskIBD-NR Tool нами получено, что 1/2 пациентов имели умеренный (21,1%) и высокий (23,7%) риск. Также выявлена статистически значимая отрицательная связь между УЗ-СБ и результатом SaskIBD-NR Tool ($r=-0,335$; $p=0,04$), что говорит об обратной связи ультразвуковой толщины мышц и состояния нутритивного статуса. Похожие результаты скрининга на недостаточность питания с использованием опросника MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) выявлены G. Mulinacci и соавт.: низкий риск мальнутриции отмечен у 66% пациентов, средний – у 22,7% пациентов и высокий – у 11,3% пациентов [8].

Нами выявлена положительная динамика результатов исследований на фоне применения ГИБП. Существуют предположения о взаимном влиянии саркопении и терапии ГИБП у пациентов с ВЗК. Описано, что у пациентов с тяжелой саркопенией клинический ответ на биологическую терапию будет хуже, чем в случае ее отсутствия. В то же время в литературе имеются данные о положительном влиянии ГИБП на мышечную массу [9].

Заключение

Данное исследование подтверждает актуальность поиска диагностических методик для оценки саркопении у пациентов с ВЗК. Оно акцентирует внимание на возможностях УЗИ как надежного неинвазивного и доступного диагностического метода. Полученные результаты могут оказать влияние на клиническую практику и помочь в планировании будущих исследований, направленных на улучшение мониторинга саркопении у этой категории пациентов. Требуются дополнительные исследования с участием больших групп и продолжительными сроками наблюдения для подтверждения этих выводов и более глубокого анализа их клинической значимости.

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 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Kazan State Medical University. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – группа контроля
ИМТ – индекс массы тела
иСММ – индекс скелетно-мышечной массы

ОСБ – окружность середины бедра
ОСП – окружность середины плеча
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗ-СБ – ультразвуковая толщина середины бедра
УЗ-СП – ультразвуковая толщина середины плеча
ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ryan E, McNicholas D, Creavin B, et al. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):67-73. DOI:10.1093/ibd/izy212
- Dhaliwal A, Quinlan JJ, Overthrow K, et al. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. *Nutrients*. 2021;13(2):656. DOI:10.3390/nu13020656
- Nishikawa H, Nakamura S, Miyazaki T, et al. Inflammatory Bowel Disease and Sarcopenia: Its Mechanism and Clinical Importance. *J Clin Med*. 2021;10(18):4214. DOI:10.3390/jcm10184214
- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8646495. DOI:10.1155/2017/8646495
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е. Патоморфоз язвенного колита: от дефицита массы тела к саркопеническому ожирению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;218(10):57-62 [Bikbavova GR, Livzan MA, Lisyutenko NS, Romanuk AE. Pathomorphosis of ulcerative colitis: from body weight deficiency to sarcopenic obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;218(10):57-62 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-218-10-57-62
- Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL, et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3024-30. DOI:10.1016/j.clnu.2020.01.001
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Mulinacci G, Pirola L, Gandola D, et al. Ultrasound muscle assessment for sarcopenia detection in inflammatory bowel disease: A prospective study. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(5):562-73. DOI:10.1002/ueg2.12566
- Calvez V, Becherucci G, Covello C, et al. Navigating the Intersection: Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2024;12(6):1218. DOI:10.3390/biomedicines12061218
- Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(1):45-59. DOI:10.1007/s41999-020-00433-9
- Haskey N, Peña-Sánchez JN, Jones JL, Fowler SA. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(4):756-62. DOI:10.6133/apjcn.112017.01
- Singh A, Midha V, Mahajan R, et al. Evaluation of Nutritional Characteristics Reveals Similar Prevalence of Malnutrition in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2023;68(2):580-95. DOI:10.1007/s10620-022-07652-z
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Драпкина О.М., и др. Саркопения и динамика у больных язвенным колитом (кросс-секционное обсервационное исследование). *Вестник РАМН*. 2024;79(2):112-22 [Bikbavova GR, Livzan MA, Drapkina OM, et al. Sarcopenia and Dinapenia in Patients with Ulcerative Colitis (Cross-Sectional Observational Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):112-22 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn17389
- Navarro G, Gómez-Autet M, Morales P, et al. Homodimerization of CB2 cannabinoid receptor triggered by a bivalent ligand enhances cellular signaling. *Pharmacol Res*. 2024;208:107363. DOI:10.1016/j.phrs.2024.107363
- Bin CM, Flores C, Alvares-da-Silva MR, Francesconi CF. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, anthropometry, and biochemical markers in assessing nutritional status of patients with Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci*. 2010;55(1):137-44. DOI:10.1007/s10620-008-0692-1
- Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023;15(8):1991. DOI:10.3390/nu15081991
- Nguyen AL, Herath M, Burns M, et al. The value of whole-body dual-energy x-ray absorptiometry in assessing body composition in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(1):52-61. DOI:10.1097/MEG.0000000000002675
- Zhang Y, Zhang L, Gao X, et al. Impact of malnutrition and sarcopenia on quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A multicentre study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(6):2663-75. DOI:10.1002/jcsm.13341
- Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-78. DOI:10.1002/jcsm.12268
- Ashton JJ, Peiris D, Green Z, et al. Routine abdominal magnetic resonance imaging can determine psoas muscle area in paediatric Crohn's disease and correlates with bioelectrical impedance spectroscopy measures of lean mass. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:233-8. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.01.031
- Gettigan N, Saeidi R, Hanley M, et al. Validation of anterior thigh ultrasound for screening of sarcopenia and elevated body fat in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(suppl. 1):i488-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjac190.0481
- Fichera A, Costantino A, Piagnani A, et al. P248 Feasibility, accuracy and reproducibility of the ultrasound measurement of psoas muscle compared to bioelectrical impedance analysis for the evaluation of skeletal muscle mass in patients with IBD. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(suppl. 1):i599-600. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0378

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025



Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве

И.В. Маев¹, Д.Н. Андреев^{✉1}, А.К. Фоменко¹, М.С. Подпорин¹, С.В. Лямина¹, А.В. Заборовский¹, И.Н. Хими́на², С.В. Черёмушкин^{1,3}, А.С. Багдасарян⁴, Н.В. Черёмушкина¹, Е.Г. Лобанова¹, В.Н. Царев¹, О.В. Зайратьянц¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить динамику первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в Москве.

Материалы и методы. В рамках клинико-лабораторного исследования с 2015 по 2024 г. проанализировано 123 гастробиопсийных образца, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Верификацию инфицированности *H. pylori* проводили с помощью быстрого уреазного теста, а также ¹³C-уреазного дыхательного теста. В основе реализации методики микробиологического исследования использована техника бактериологического анализа в условиях анаэробного культивирования. После процесса идентификации чистой культуры проводили определение ее чувствительности к 4 антибактериальным препаратам (амокксицилину – АМС, кларитромицину – CLR, метронидазолу – МЕТ, тетрациклину – ТЕТ) диско-диффузионным методом.

Результаты. Согласно полученным данным резистентность к АМС в общем пуле ($n=123$) исследуемых образцов составила 4,88%, CLR – 16,26%, ТЕТ – 3,25%, МЕТ – 46,34%. Двойная резистентность штаммов к CLR и МЕТ выявлена в 4,06% случаев. При анализе штаммов, собранных в период 2015–2019 гг. ($n=28$), резистентность к АМС составила 0,0%, CLR – 10,71%, ТЕТ – 0,0%, МЕТ – 50,0%. В свою очередь, структура антибиотикорезистентности штаммов, собранных в период 2020–2024 гг. ($n=95$), оказалась представлена следующим образом: АМС – 6,32%, CLR – 17,89%, ТЕТ – 4,21%, МЕТ – 45,26%.

Заключение. Наблюдается постепенная тенденция к росту резистентности инфекции *H. pylori* к таким антибактериальным препаратам, как АМС, CLR и ТЕТ, в Москве, что согласуется с данными других исследователей. Этот негативный тренд со временем может привести к снижению эффективности используемых в настоящее время схем эрадикационной терапии в России.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, чувствительность, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол, тетрациклин

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Фоменко А.К., Подпорин М.С., Лямина С.В., Заборовский А.В., Хими́на И.Н., Черёмушкин С.В., Багдасарян А.С., Черёмушкина Н.В., Лобанова Е.Г., Царев В.Н., Зайратьянц О.В. Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве. Терапевтический архив. 2025;97(2):163–168. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203193

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: dna-mit8@mail.ru

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

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

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

Фоменко Алексей Константинович – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

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

Подпорин Михаил Сергеевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно-образовательного института фундаментальной медицины им. В.И. Покровского ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Mikhail S. Podporin. ORCID: 0000-0001-6785-0016

Лямина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Svetlana V. Lyamina. ORCID: 0000-0001-8300-8988

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrew V. Zaborovsky. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Хими́на Ирина Нельсоновна – д-р мед. наук, врач-эндоскопист, зам. глав. врача по лечебно-профилактической работе ГБУЗ «КДЦ №6»

Irina N. Khimina. ORCID: 0000-0003-3109-1972

Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow

Igor V. Maev¹, Dmitry N. Andreev², Aleksei K. Fomenko¹, Mikhail S. Podporin¹, Svetlana V. Lyamina¹, Andrew V. Zaborovsky¹, Irina N. Khimina², Sergei V. Cheremushkin^{1,3}, Armine S. Bagdasarian⁴, Natalia V. Cheremushkina¹, Elena G. Lobanova¹, Victor N. Tsarev¹, Oleg V. Zayratyants¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Consultative and Diagnostic Center No. 6, Moscow, Russia;

³Semashko Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Polyclinic No. 5 of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients living in Moscow.

Materials and methods. As part of a clinical and laboratory study, 123 gastric biopsy specimens from *H. pylori*-infected patients were analyzed from 2015 to 2024. *H. pylori* infection was verified by a rapid urease test and a ¹³C-urease breath test. The anaerobic culture technique was used. After identifying a pure culture, its susceptibility to four antibacterial agents (amoxicillin – AMC, clarithromycin – CLR, metronidazole – MET, tetracycline – TET) was determined by the disc diffusion method.

Results. According to the data, the resistance in the overall pool ($n=123$) of the test samples to AMC was 4.88%, CLR 16.26%, TET 3.25%, and MET 46.34%. Dual resistance to CLR and MET was detected in 4.06% of strains. Among strains collected from 2015 to 2019 ($n=28$), resistance to AMC was 0.0%, CLR 10.71%, TET 0.0%, and MET 50.0%. The structure of antibiotic resistance of strains collected from 2020 to 2024 ($n=95$) was as follows: AMC – 6.32%, CLR – 17.89%, TET – 4.21%, MET – 45.26%.

Conclusion. There is a gradual tendency to increase the resistance of *H. pylori* to antibacterial agents such as AMC, CLR, and TET in Moscow, which is consistent with the data of other studies. This negative trend may eventually lead to decreased effectiveness of currently used eradication therapy regimens in Russia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, resistance, susceptibility, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline

For citation: Maev IV, Andreev DN, Fomenko AK, Podporin MS, Lyamina SV, Zaborovsky AV, Khimina IN, Cheremushkin SV, Bagdasarian AS, Cheremushkina NV, Lobanova EG, Tsarev VN, Zayratyants OV. Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):163–168. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203193

Введение

Helicobacter pylori – это микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны (хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка) [1, 2].

Согласно последнему метаанализу обобщенная инфицированность мировой популяции данным микроорганизмом в период 2011–2022 гг. составляет 43,1% (95% доверительный интервал – ДИ 40,3–45,9) [3]. Распространенность *H. pylori* в Российской Федерации также продолжает снижаться и, по последним данным, составляет примерно 38,8% [1].

Эрадикационная терапия (ЭТ) с применением комбинации антисекреторных средств и антибактериальных

Информация об авторах / Information about the authors

Черёмушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», гл. терапевт ЧУЗ «РЖД-Медицина»

Sergei V. Cheremushkin. ORCID: 0000-0002-0982-2006

Багдасарян Армине Сейрановна – терапевт ФГБУ «Поликлиника №5» УД Президента РФ

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

Черёмушкина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Natalia V. Cheremushkina. ORCID: 0000-0002-6387-1001

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Elena G. Lobanova. ORCID: 0000-0002-3426-1853

Царев Виктор Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно-образовательного института фундаментальной медицины им. В.И. Покровского ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Victor N. Tsarev. ORCID: 0000-0002-3311-0367

Зайратьянц Олег Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Oleg V. Zayratyants. ORCID: 0000-0003-3606-3823

препаратов (АБП): кларитромицина (CLR), амоксициллина (АМС), тетрациклина (ТЕТ), метронидазола (МЕТ) и других позволяет разрешить воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и профилактировать развитие предраковых состояний (атрофического гастрита, кишечной метаплазии) [1, 2, 4, 5]. Консенсус Маастрихт VI (2022 г.) регламентирует дифференцированный подход к выбору схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к CLR (порог – 15%), и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ [2]. Ранние метаанализы, обобщившие результаты исследований до 2020 г., продемонстрировали, что резистентность *H. pylori* в российской популяции находится на уровне, не превышающем 15% [6, 7]. Вместе с тем пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 – внесла значительные изменения в структуру применения антибактериальной терапии как во всем мире, так и в РФ [8–10]. Так, в российской популяции период пандемии характеризовался значительным ростом потребления макролидов, в частности азитромицина [10]. Последние данные, опубликованные в 2024 г., свидетельствуют о том, что резистентность *H. pylori* в Москве и Казани уже превышает порог 15% [11, 12].

Цель исследования – определить динамику первичной антибиотикорезистентности (АБР) штаммов *H. pylori*, изолированных от пациентов, проживающих в Москве.

Материалы и методы

В рамках клиничко-лабораторного исследования с 2015 по 2024 г. проанализировано 123 гастробиопсийных образца, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов. Верификацию инфицированности *H. pylori* осуществляли с помощью быстрого уреазного теста, а также ¹³C-уреазного дыхательного теста. Помимо этого, проводилось патоморфологическое исследование биоптатов антрального отдела и тела желудка для оценки гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии с последующим определением интегрального показателя по Оперативной системе оценки гастритов (Operative Link for Gastritis Assessment). Для этого полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего материал подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафиновую среду по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общепатологических изменений слизистой оболочки.

В основе реализации методики микробиологического исследования использована техника бактериологического анализа в условиях анаэробного культивирования. Биопсионный материал, полученный в ходе клинического этапа обследования пациентов, помещали в транспортную систему Cary – Blair Medium (Himedia, Индия) либо в HiCulture Transport Swabs w/Modified Campylobacter Thioglycollate Medium (Himedia, Индия) и с сохранением температурного оптимума транспортировали в микробиологическую лабораторию для проведения исследования. Первичный посев проводили с использованием методик количественного посева на следующие питательные среды: основа колумбийского кровяного агара с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови (неселективная питательная среда) и питательная среда с добавлением селективной добавки для выделения кампилобактерий – *Campylobacter Selective Supplement* (ванкомицин – 5,0 мг, триметоприм – 2,5 мг, цефсулодин – 2,5 мг, амфотерицин В – 2,5 мг). Условие анаэ-

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. pylori* к АБП.

Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации

Table 1. Criteria for interpreting the results antimicrobial susceptibility tests for *H. pylori*. Cut-off values for minimum inhibitory concentration

| АБП | Значения минимальной подавляющей концентрации, мг/л | |
|-----|-----------------------------------------------------|-------------------|
| | чувствительность ≤ * | устойчивость > ** |
| АМС | 0,12 | 0,12 |
| CLR | 0,12 | 0,5 |
| ТЕТ | 1 | 1 |
| МЕТ | 8 | 8 |

*чувствительный; **устойчивый.

робноза достигалось с использованием анаэроостатов с возможностью вакуумированного замещения атмосферного воздуха на поверочную газовую смесь ГСО ПГС 10700-2018 (АО «Линде Газ Рус», Россия) с использованием вакуумного насоса. Состав ГСО ПГС: H₂ (10%); CO₂ (10%); NO₂ (остальной объем). Для ликвидации остаточного кислорода проводили «прокачку» анаэроостата бескислородной газовой смесью не менее 2 раз. Для контролирования сохраняемых условий анаэробноза использовали индикатор разрежения для анаэроостатов Anaero Indicator Tablet R.T. (Himedia, Индия). Все посеы помещали в термостат при температуре 37°C на 14 сут. После процессов культивирования проводили учет макроскопических характеристик выросших колоний, а также учитывали морфологические и тинкториальные свойства бактерий. При методике биохимического анализа чистых культур использовали системы Biochemical Identification Test Kits (Himedia, Индия). Учет данных производили посредством программного обеспечения Himedia TEST 2.0. После процесса идентификации чистой культуры проводили определение ее чувствительности к 4 АБП (АМС, CLR, МЕТ, ТЕТ) диско-диффузиями 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (табл. 1).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Для всех статистических методов различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

От каждого участника до начала проведения исследования получено информированное согласие на добровольное участие в нем и проведение всех необходимых клинических процедур.

Результаты

В исследовании проанализировано 123 гастробиоптата, полученных от *H. pylori*-инфицированных пациентов – 42 мужчин и 81 женщины, средний возраст которых был 51,4±10,9 года. Средний уровень пепсиногена I в исследуемом пуле больных составил 116,94 мкг/л (95% ДИ 92,29–145,50), пепсиногена II – 27,35 мкг/л (95% ДИ 20,13–32,71), а гастрита-17 – 15,26 пмоль/л (95% ДИ 12,64–18,20).

После выделения чистой культуры штаммы *H. pylori* тестировались на чувствительность к АБП. Согласно полученным данным резистентность к АМС в общем пуле

($n=123$) исследуемых образцов составила 4,88% (95% ДИ 1,02–8,74), CLR – 16,26% (95% ДИ 9,65–22,87), TET – 3,25% (95% ДИ 0,07–6,43), MET – 46,34% (95% ДИ 37,40–55,28); **рис. 1.** Двойная резистентность штаммов к CLR и MET выявлена в 4,06% (95% ДИ 0,53–7,60) случаев.

При анализе штаммов, собранных в период 2015–2019 гг. ($n=28$), резистентность к АМС составила 0%, CLR – 10,71% (95% ДИ -1,45–22,93), TET – 0%, MET – 50,0% (95% ДИ 30,26–69,74). В свою очередь, структура АБР штаммов, собранных в период 2020–2024 гг. ($n=95$), оказалась представлена следующим образом: АМС – 6,32% (95% ДИ 1,33–11,3), CLR – 17,89% (95% ДИ 10,04–25,74), TET – 4,21% (95% ДИ 0,1–8,32), MET – 45,26% (95% ДИ 35,07–55,46); **рис. 2.**

Обсуждение

Прошло 40 лет с момента открытия *H. pylori*, и данный микроорганизм до сих пор является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 2, 13, 14]. *H. pylori* приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц [1, 2, 15]. На фоне гастрита повышается риск развития других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокачественные поражения желудка [2, 15, 16]. Традиционно в клинической практике для эрадикации *H. pylori* используется комбинация ингибитора протонной помпы и АБП [2]. Однако частота неудач лечения при использовании этой комбинации может достигать 20–30%, что в первую очередь детерминировано резистентностью микроорганизма к АБП [17].

Настоящее исследование продемонстрировало, что произошел рост резистентных штаммов к CLR в российской популяции с 10,71% в период 2015–2019 гг. до 17,89% в период 2020–2024 гг. Эти данные согласуются с последними работами, проведенными в Москве и Казани, с применением молекулярно-генетических методов определения резистентности микроорганизма. Так, в исследовании N. Vodunova и соавт. (Москва, 2024 г.) мутации, указывающие на устойчивость к CLR, обнаружены в 24% образцов [11]. В исследовании Е.А. Куприяновой и соавт. (Казань, 2024 г.) доля штаммов *H. pylori* с наличием мутаций, определяющих формирование резистентности к CLR, составила 17,53% [12].

Таким образом, в Москве резистентность *H. pylori* к CLR в настоящий момент превышает 15% порог, регламентированный консенсусом Маастрихт VI (2022 г.), что лимитирует применение классической тройной терапии в нашей популяции. Это соответствует позиции современных клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (2022 г.), регламентирующих всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения ЭТ в качестве терапии 1-й линии, обеспечивающей высокий процент эрадикации инфекции, назначить по выбору следующее [18]:

- стандартную тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом;
- классическую четырехкомпонентную терапию с висмута трикалия дицитратом;
- квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию.

Перечисленные схемы ЭТ должны назначаться на 14 дней. В качестве оптимизации эффективности и безопасности допускается дополнительное назначение ребамипида и пробиотических препаратов с доказанной эффективностью [18]. Ребамипид не обладает собственным

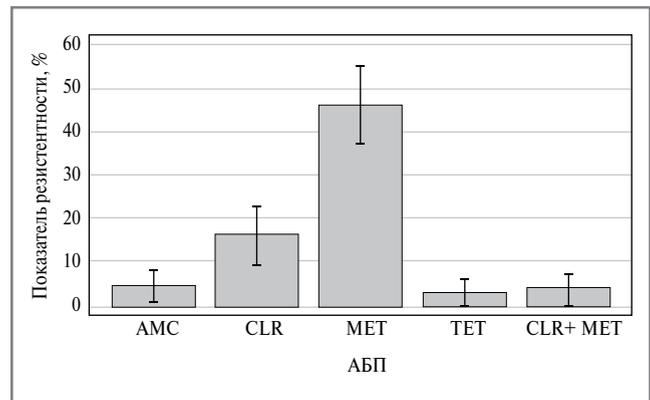


Рис. 1. Уровень резистентности выделенных изолятов к АБП в общем пуле проанализированных образцов (2015–2024 гг.).

Fig. 1. The level of antimicrobial resistance of isolates in the overall pool of analyzed samples (2015–2024).

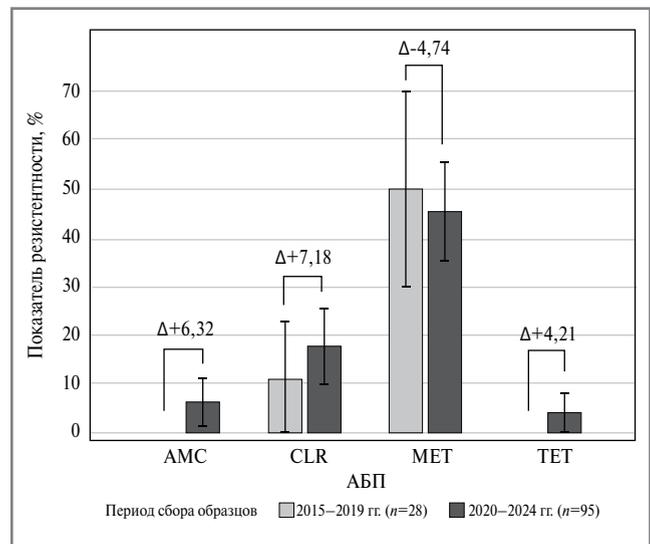


Рис. 2. Динамика уровня резистентности выделенных изолятов к АБП в различных временных периодах.

Fig. 2. Trends of antimicrobial resistance of isolates to in different time periods.

прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных исследованиях показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию нуклеарного фактора каппа-би и продукцию интерлейкина 8, индуцированную *H. pylori* [19, 20]. В 2 независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, продемонстрировано, что включение ребамипида в состав ЭТ достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов – ОШ 1,74, 95% ДИ 1,19–2,53, ОШ 1,75, 95% ДИ 1,31–2,34) [21, 22]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых исследований, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,27–3,68); **табл. 2** [23]. В настоящее время накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы ЭТ в качестве 5-го компо-

Таблица 2. Эффективность включения ребамипида в схемы ЭТ инфекции *H. pylori*: результаты метаанализов
Table 2. Efficacy of including rebamipide in eradication regimens of *H. pylori*: Results of meta-analyses

| Автор, год | Популяция | Количество включенных исследований, абс. | Результат, ОШ и 95% ДИ |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|------------------------|
| T. Nishizawa и соавт. (2014 г.) [21] | Япония, Южная Корея | 6 | 1,74 (1,19–2,53) |
| D. Andreev и соавт. (2019 г.) [22] | Япония, Южная Корея, Россия | 11 | 1,75 (1,31–2,34) |
| Д.Н. Андреев и соавт. (2022 г.) [23] | Россия | 6 | 2,16 (1,27–3,68) |

нента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значимо повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95% [24]. Следовательно, тактика включения ребамипида в схемы ЭТ позволяет повысить эффективность лечения даже в условиях текущей АБР. Это особенно актуально, учитывая глобальный рост устойчивости данного микроорганизма, который в настоящий момент лимитирует применение ряда классических схем ЭТ во многих странах мира [25–28].

Заключение

Таким образом, наблюдается постепенная тенденция к росту резистентности инфекции *H. pylori* к таким АБП, как АМС, CLR и ТЕТ в Москве, что согласуется с данными других исследователей. Данный негативный тренд со временем может привести к снижению эффективности используемых в настоящее время схем ЭТ в России. В связи с этим целесообразно регулярно мониторировать динамику АБР и эффективности применяемых режимов ЭТ в российской популяции пациентов, а также применение различных методов оптимизации лечения.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ 05-21 межвузовского комитета по этике от 20.05.21). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (No. 05-21 of 20.05.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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.

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 – антибактериальный препарат
 АБР – антибиотикорезистентность
 ДИ – доверительный интервал
 ОШ – отношение шансов
 ЭТ – эрадикационная терапия

АМС – амоксициллин
 CLR – кларитромицин
 МЕТ – метронидазол
 ТЕТ – тетрациклин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI:10.1111/hel.12924
- Malferteiner 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
- Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–64. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00070-5
- Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2011;46(2):175–82. DOI:10.1007/s00535-010-0335-0
- Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: A community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62(5):676–82. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302240
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24–30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000795
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22

- [Mayev IV, Andreyev DN, Bordin DS, et al. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16-22 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22
8. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, et al. Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2):132. DOI:10.3390/antibiotics10020132
 9. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-4. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.087
 10. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов В.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-5 [Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220-5 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2022.3.220-225
 11. Bodunova N, Tsapkova L, Polyakova V, et al. Genetic markers of Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(7):6665-74. DOI:10.3390/cimb46070397
 12. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):739-43 [Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, et al. The prevalence of mutations underlying development of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):739-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202813
 13. Liou JM, Malfertheiner P, Smith SI, et al. 40 years after the discovery of Helicobacter pylori: Towards elimination of H. pylori for gastric cancer prevention. *Lancet*. 2024;403(10444):2570-2. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01171-1
 14. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current Helicobacter pylori diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
 15. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Ed. by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2020.
 16. Burz C, Pop V, Silaghi C, et al. Helicobacter pylori Infection in patients with gastric cancer: A 2024 update. *Cancers (Basel)*. 2024;16(11):1958. DOI:10.3390/cancers16111958
 17. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). DOI:10.1111/hel.12392
 18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for H. pylori Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
 19. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9. PMID:9687380
 20. Lee KH, Kim JY, Kim WK, et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441-8. DOI:10.1007/s10620-010-1299-x
 21. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 (Suppl. 4):20-4. DOI:10.1111/jgh.12769
 22. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for Helicobacter pylori infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
 23. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333-8 [Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201863
 24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7-23 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. H. pylori-associated gastritis, gastritis after H. pylori eradication and H. pylori-negative gastritis: Algorithm of diagnosis and treatment (literature review and resolution of the expert panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7-23 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23
 25. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sciences Journal*. 2014;30(30):134-40. DOI:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
 26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori (по материалам Консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет*. 2012;(8):10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia infektsii Helicobacter pylori (po materialam Konsensusa Maastricht IV, Florentsiia, 2010). *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10-9 (in Russian)].
 27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность Helicobacter pylori: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;(2):34-9 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN. Helicobacter pylori antibiotic resistance: From clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):34-9 (in Russian)].
 28. Sholeh M, Khoshnood S, Azimi T, et al. The prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori isolates: A systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2023;11:e15121. DOI:10.7717/peerj.15121

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2025



OMNIDOCOR.RU



Результаты проспективного наблюдательного исследования биоаналога имиглюцеразы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа

Е.А. Лукина¹, Р.В. Пономарев^{✉1}, Г.Н. Салогуб², В.А. Безруких², Е.В. Сайфуллина^{3,4}, И.Л. Давыдкин⁵, С.А. Волкова^{6,7}, Т.В. Шелехова⁸, М.В. Косинова⁹, Е.В. Васильев¹⁰, Е.Г. Кириллова¹¹, О.Е. Данилова⁵, Р.К. Хайретдинов⁵, О.А. Маркова¹², Е.В. Зуев¹², А.Ю. Борозинец¹²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
⁴ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;
⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;
⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
⁷ООО «МЕДИС», Нижний Новгород, Россия;
⁸ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
⁹ГАУЗ Кемеровской области «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия;
¹⁰КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;
¹¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия;
¹²АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сбор и анализ результатов долгосрочной заместительной ферментной терапии препаратом Глуразим® у пациентов с болезнью Гоше (БГ) I типа в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с БГ I типа (21 с интактной селезенкой и 10 после спленэктомии) старше 18 лет. Эффективность оценивали по динамике концентрации гемоглобина (первичной конечной точке), изменению количества тромбоцитов, объема селезенки и печени, распространенности инфильтрации костного мозга и числу пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей по данным магнитно-резонансной томографии (вторичным конечным точкам). Безопасность оценивали по частоте развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, а также по частоте образования связывающих и нейтрализующих антител к имиглюцеразе (иммуноглобулинов G, E). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 54 нед.

Результаты. В ходе исследования не выявлено статистически значимого изменения концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов, объемов селезенки и печени. Отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в общей группе ($p=0,1$) и группе пациентов после спленэктомии ($p=0,08$). Распространенность специфической инфильтрации костного мозга и число пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей оставались без изменений. В ходе анализа безопасности зарегистрирована одна нежелательная реакция в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы легкой степени, которая разрешилась самостоятельно к концу исследования. Анализ иммуногенности показал исходное наличие антилекарственных антител (АЛА) у 5 (16,7%) из 30 обследованных пациентов. В конце исследования АЛА обнаружены только у 3 (10%) человек. Выявленные АЛА регистрировались в невысоком титре, не имели нейтрализующей активности и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Заключение. Установлено, что долгосрочная терапия биоаналогом имиглюцеразы сопровождалась стабильным течением БГ без прогрессирования, характеризовалась хорошим профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Ключевые слова: болезнь Гоше, анемия, гепатоспленомегалия, магнитно-резонансная томография, заместительная ферментная терапия, имиглюцеразы

Для цитирования: Лукина Е.А., Пономарев Р.В., Салогуб Г.Н., Безруких В.А., Сайфуллина Е.В., Давыдкин И.Л., Волкова С.А., Шелехова Т.В., Косинова М.В., Васильев Е.В., Кириллова Е.Г., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К., Маркова О.А., Зуев Е.В., Борозинец А.Ю. Результаты проспективного наблюдательного исследования биоаналога имиглюцеразы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. Терапевтический архив. 2025;97(2):169–175. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203194

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пономарев Родион Викторович** – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Лукина Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Салогуб Галина Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Безруких Вадим Андреевич – ассистент каф. факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Сайфуллина Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, проф. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ, врач-невролог, генетик ГБУЗ РМГЦ

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО СамГМУ

✉ **Rodion V. Ponomarev.** E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

Galina N. Salogub. ORCID: 0000-0001-8951-1680

Vadim A. Bezrukih. ORCID: 0000-0002-2710-2686

Elena V. Saifullina. ORCID: 0000-0001-9552-8948

Igor L. Davydkin. ORCID: 0000-0002-4318-4247

Results of a prospective observational study of imiglucerase biosimilar in adults with type I Gaucher disease

Elena A. Lukina¹, Rodion V. Ponomarev^{✉1}, Galina N. Salogub², Vadim A. Bezrukikh², Elena V. Saifullina^{3,4}, Igor L. Davydkin⁵, Svetlana A. Volkova^{6,7}, Tatiana V. Shelekhova⁸, Marina V. Kosinova⁹, Evgeniy V. Vasiliev¹⁰, Elena G. Kirillova¹¹, Olesya E. Danilova⁵, Rais K. Khairtdinov⁵, Oksana A. Markova¹², Evgene V. Zuev¹², Anton Iu. Borozinets¹²

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
⁴Republican Medical Genetics Center, Ufa, Russia;
⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;
⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
⁷MEDIS LLC, Nizhny Novgorod, Russia;
⁸Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;
⁹Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;
¹⁰Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
¹²GENERIUM JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To collect and analyze real-world data on long-term enzyme replacement therapy with Glurazyme® in patients with type I Gaucher disease (GD).

Materials and methods. The study included 31 patients with type I GD (21 patients with intact spleen and 10 patients with a history of splenectomy) over 18 years. Efficacy was assessed by the change in hemoglobin level (primary endpoint), platelet count, spleen and liver volumes, prevalence of bone marrow infiltration, and the number of patients with quiet hip disease according to magnetic resonance imaging (secondary endpoints). Safety was assessed by the incidence of treatment-related adverse events and serious adverse events, as well as by the incidence of production of imiglucerase binding and neutralizing antibodies (IgG, IgE). The mean follow-up duration was 54 weeks.

Results. The study did not show a statistically significant change in hemoglobin levels, platelet count, or spleen and liver volumes. There was an upward tendency in platelet count in the overall group ($p=0.1$) and patients after splenectomy ($p=0.08$). The prevalence of specific bone marrow infiltration and the number of patients with quiet hip disease remained unchanged. During the safety analysis, one adverse reaction, a mild increase in alanine aminotransferase, was reported, which resolved spontaneously by the end of the study. The immunogenicity analysis showed the initial presence of anti-drug antibodies (ADAs) in 5 (16.7%) of the 30 examined patients. At the end of the study, ADAs were detected in only 3 (10%) patients. The detected ADAs had a low titer and no neutralizing activity, and they did not affect the treatment effectiveness.

Conclusion. Long-term therapy with the imiglucerase biosimilar was associated with a stable course of GD without progression. It was characterized by a good safety profile and low immunogenicity.

Keywords: Gaucher disease, anemia, hepatosplenomegaly, magnetic resonance imaging, enzyme replacement therapy, imiglucerase

For citation: Lukina EA, Ponomarev RV, Salogub GN, Bezrukikh VA, Saifullina EV, Davydkin IL, Volkova SA, Shelekhova TV, Kosinova MV, Vasiliev EV, Kirillova EG, Danilova OE, Khairtdinov RK, Markova OA, Zuev EV, Borozinets Alu. Results of a prospective observational study of imiglucerase biosimilar in adults with type I Gaucher disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):169–175. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203194

Введение

Болезнь Гоше (БГ) – заболевание из группы наследственных ферментопатий, которое развивается вследствие дефицита активности кислой β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), катализирующей гидролизное расщепление глюкозилцерида, являющегося важнейшим структурным элементом клеточных мембран [1, 2].

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой от 1:40 000 до 1:100 000 у представителей всех этнических групп. В популяции евреев-ашкенази частота БГ достигает 1:450 [3]. Распространенность БГ в России на 2019 г. составила 2,7 случая на 1 млн взрослого населения [4]. По данным Российского регистра взрослых пациентов с БГ от декабря 2024 г., в России зарегистри-

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Светлана Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, онколог-гематолог высшей категории, зав. дневным стационаром ООО «МЕДИС»

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии и гематологии Клиники профпатологии и гематологии им. проф. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Косинова Марина Владимировна – зав. отд-нием гематологии ГАУЗ КО «КОКБ им. С.В. Беляева»

Васильев Евгений Владимирович – врач-гематолог КГБУЗ КККБ

Кириллова Елена Геннадьевна – врач-гематолог, зав. отд-нием БУЗОО ОКБ

Svetlana A. Volkova. ORCID: 0000-0002-6476-7281

Tatiana V. Shelekhova. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Marina V. Kosinova. ORCID: 0000-0001-9181-6184

Evgeniy V. Vasiliev. ORCID: 0000-0003-3780-3758

Elena G. Kirillova. ORCID: 0009-0005-9602-2208

рованы 383 пациента с БГ старше 18 лет, из которых 296 получают заместительную ферментную терапию (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. После достижения целей лечения БГ 155 пациентов переведены на поддерживающий режим ЗФТ с частотой инфузий рекомбинантной глюкоцереброзидазы 1 раз в месяц.

В настоящее время для лечения БГ используют две группы препаратов: препараты рекомбинантной глюкоцереброзидазы и препараты для ингибирования фермента глюкоцерамидсинтетазы [5, 6]. ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой применяется с 1994 г. и способствует частичному или полному регрессу гематологических и висцеральных проявлений БГ, позволяет предупреждать необратимое поражение костно-суставной системы [7, 8]. Начальные дозы ЗФТ составляют 15–60 ЕД на 1 кг массы тела больного в зависимости от тяжести заболевания. После достижения целей лечения доза имиглюцеразы снижается до поддерживающей и может составлять 7,5–20 ЕД на 1 кг 1 или 2 раза в месяц [9]. Препарат Глуразим® (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) содержит рекомбинантную глюкоцереброзидазу – имиглюцеразу – и является биоаналогом препарата Церезим® (Джензайм Корпорэйшн, США).

Результаты доклинических исследований и клинического исследования I фазы продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость препарата Глуразим®. Подтверждена фармакокинетическая эквивалентность биоаналога и референтного препарата. Нежелательных реакций (НР) у 27 добровольцев, получавших Глуразим®, не зарегистрировано [10].

В сравнительном исследовании II/III фазы при проведении долгосрочной ЗФТ в течение не менее 52 нед у пациентов с БГ I типа показано, что препараты Глуразим® и Церезим® сопоставимы по эффективности и безопасности [11].

Цель исследования – сбор и анализ результатов применения препарата Глуразим® при проведении долгосрочной ЗФТ у пациентов с БГ I типа в реальной клинической практике. В статье представлены результаты долгосрочной ЗФТ у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Материалы и методы

В открытое проспективное многоцентровое несравнительное исследование включен 31 пациент в возрасте старше 18 лет, из них 21 с интактной сохраненной селезенкой и 10 после спленэктомии. В соответствии с критериями отбора включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом БГ I типа, получавшие препарат Глуразим® в качестве ЗФТ в рамках

государственной программы «14 нозологий» и подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения служили повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®, наличие в анамнезе нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА) к имиглюцеразе (для пациентов, получавших ЗФТ препаратом Церезим®), положительные результаты анализов на ВИЧ, активные формы гепатитов В и С, участие пациента в любых клинических исследованиях и/или прием экспериментального препарата менее чем за 3 мес до визита скрининга, нежелание или неспособность соблюдать рекомендации по исследованию, а также любые сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, ограничивающие правомерность получения информированного согласия или влияющие на способность пациента участвовать в исследовании.

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №07-19 от 18.07.2019).

В исследовании изучены две популяции: популяция полного анализа (Full Analysis Set – FAS), в которую вошли все включенные в исследование пациенты, получившие исследуемый препарат, независимо от степени следования протоколу, и популяция безопасности, включавшая пациентов как минимум с одной оценкой хотя бы одного параметра безопасности/иммуногенности с момента получения препарата. Проанализированы данные пациентов со спленэктомией и сохраненной селезенкой на фоне БГ. В исследовании приняли участие 30 (97%) пациентов, ранее леченных препаратами ЗФТ в течение 1 года и более, а также 1 (3%) «наивный» пациент. Продолжительность исследования составила 52±2 нед, в течение которых каждому пациенту проводили 6 визитов для сбора данных о результатах обследования и лечения.

Эффективность терапии оценивали путем сравнения значений параметров, зарегистрированных исходно и после введения исследуемого препарата Глуразим® в течение 52 нед. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании стало изменение концентрации гемоглобина. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение количества тромбоцитов, объема селезенки, печени, а также динамику специфической инфильтрации костного мозга (КМ) и развитие асептических некрозов головок бедренных костей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12]. Безопасность оценивали по часто-

Информация об авторах / Information about the authors

Данилова Олеся Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии №2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБОУ ВО СамГМУ

Хайретдинов Раис Кэдусович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. курсом гематологии ФГБОУ ВО СамГМУ

Маркова Оксана Анатольевна – рук. отд. научной экспертизы и фармаконадзора АО «ГЕНЕРИУМ»

Зуев Евгений Васильевич – рук. группы научно-медицинской экспертизы и клинической разработки АО «ГЕНЕРИУМ»

Борозинец Антон Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. маркетинга и продвижения препаратов онкогематологического направления АО «ГЕНЕРИУМ»

Olesya E. Danilova. ORCID: 0000-0002-4322-0447

Rais K. Khairtdinov. ORCID: 0000-0002-7983-642X

Oksana A. Markova. ORCID: 0000-0002-1179-3881

Evgene V. Zuev. ORCID: 0000-0001-5519-8358

Anton Iu. Borozinets. ORCID: 0000-0002-4863-8471

те развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением препарата, на основании субъективных жалоб, данных дневников пациентов, физического осмотра, оценки параметров жизненно важных функций, результатов лабораторных и инструментальных исследований, частоте образования АЛА к имиглюцеразе с нейтрализующей активностью, подтвержденной повторным исследованием.

Для проведения статистического анализа использован язык программирования статистических расчетов R версии 4.3.3 (2024-02-29). За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Из-за малых размеров групп расчет 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего проводили с использованием функции t -распределения для выбранного уровня ошибки I рода α (5%), а расчет 95% ДИ для долей осуществляли с использованием метода Вилсона с помощью пакета "binom" версии 1.1.1.1.

Распределение пациентов по значениям количественных показателей анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Пациентов между группами и в динамике сравнивали с помощью двусторонних критериев. Для сравнений между группами по количественным показателям использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении или критерий Уилкоксона при отличном от нормального распределения пациентов по значениям показателей.

Результаты

В исследование включен 31 пациент, в том числе 10 (32,7%) человек, перенесших спленэктомию, и 21 (67,7%) с интактной селезенкой. Демографические характеристики пациентов, данные об их массе тела и наличии костной патологии представлены в табл. 1.

Средняя продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составила $379,7 \pm 66$ дней (около 54 нед). Медианные значения разовых доз биоаналога были одинаковы для пациентов с интактной селезенкой и перенесших спленэктомию и составили 1200 [1200; 1600] ЕД.

Количество инфузий за период исследования для пациентов с интактной селезенкой составило 24 [13; 27], тогда как для пациентов после спленэктомии оно было в 2 раза меньше – 12,5 [11; 13], что обусловлено преимущественным введением исследуемого препарата 1 раз в месяц в данной группе.

Анализ параметров эффективности

Первичная конечная точка

Зарегистрированные значения концентрации гемоглобина у пациентов с интактной и удаленной селезенкой исходно и на визите завершения исследования представлены на рис. 1.

Концентрация гемоглобина на визите 1 в обеих группах пациентов находилась в пределах референсных значений и была сопоставимой. У пациентов с сохраненной селезенкой она была несколько выше на визите завершения исследования по сравнению с исходными данными, однако статистически значимой динамики среднего показателя концентрации гемоглобина между завершающим визитом и исходным уровнем не обнаружено. В группе пациентов после спленэктомии также не обнаружено статистически значимой динамики концентрации гемоглобина между завершающим визитом и исходным уровнем.

Вторичные конечные точки

Проведенный анализ данных по изменению количества тромбоцитов на визите завершения исследования относитель-

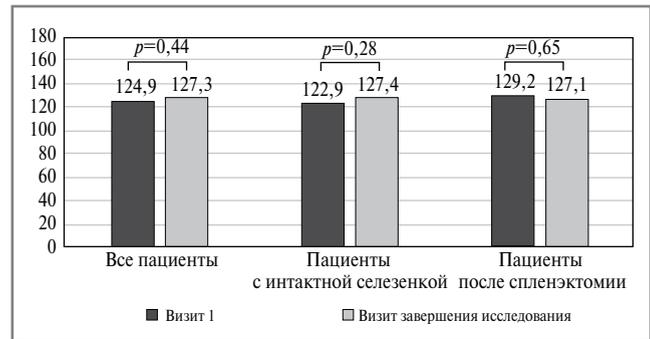


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина (г/л) у пациентов в исследовании.

Fig. 1. Trends in hemoglobin level (g/L) in the study patients.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

| Параметры | Пациенты с интактной селезенкой (n=21) | Пациенты после спленэктомии (n=10) |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст, лет, $M \pm SD$ | 34 \pm 11 | 41,9 \pm 9,4 |
| Масса тела, кг, $M \pm SD$ | 74,23 \pm 11,12 | 71,6 \pm 17,3 |
| Мужчины, абс. (%) [95% ДИ] | 11 (52,4) [0,3–0,74] | 5 (50) [0,24–0,76] |
| Женщины, абс. (%) [95% ДИ] | 10 (47,6) [0,26–0,7] | 5 (50) [0,24–0,76] |
| Европеоидная раса, абс. (%) [95% ДИ] | 21 (100) [0,81–1,0] | 9 (90) [0,54–0,99] |
| Азиатская раса, абс. (%) [95% ДИ] | – | 1 (10) [0,1–0,46] |
| Возраст диагностирования БГ, лет, $M \pm SD$ | 16,5 \pm 14,4 | 13,9 \pm 8,5 |
| Число пациентов с остеонекрозами бедренных костей, абс. (%) [95% ДИ] | 7 (33) [15–57] | 3 (30) [8–65] |
| Число пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей | – | 4 (40) [14–73] |

тельно исходного уровня показал, что в общей группе за счет спленэктомированных пациентов отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в ходе проводимого лечения до $189,1 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,1$. В группе пациентов после спленэктомии также отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов до $247,2 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,08$. В группе пациентов с интактной селезенкой на завершающем визите статистически значимой динамики количества тромбоцитов не выявлено (рис. 2).

Анализ данных показал, что в общей группе пациентов (в популяции полного анализа) статистически значимой динамики объема печени между визитом завершения исследования $2090,7$ ($1798,6$ – $2382,9$) см^3 и исходным уровнем $2058,3$ (1771 – $2345,7$) см^3 не выявлено. В группе пациентов

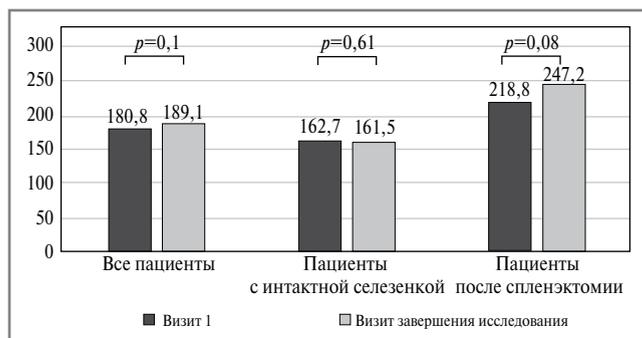


Рис. 2. Изменение количества тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) у пациентов в исследовании.

Fig. 2. Change in platelet count ($\times 10^9/\text{L}$) in study patients.

Таблица 2. Распространенность инфильтрации КМ у пациентов в исследовании

Table 2. Prevalence of bone marrow infiltration in study patients

| Группа | Все пациенты (n=31) | Пациенты с интактной селезенкой (n=21) | Пациенты после спленэктомии (n=10) |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| Визит 1 | 4 [3; 4] | 3 [3; 4] | 4 [3; 25; 4] |
| Визит завершения исследования | 4 [3; 4] | 4 [2,5; 4] | 4 [3; 25; 4] |

Примечание. Данные представлены в виде средней (95% ДИ), инфильтрацию КМ оценивали в баллах.

с сохраненной селезенкой изменения объема печени были статистически не значимы и составили $2335,4$ ($1710,4$ – $2960,5$) см^3 на визите 1 и $2264,3$ ($1685,8$ – $2842,8$) см^3 на визите завершения исследования; $p=0,21$. Вместе с тем в группе пациентов после спленэктомии объем печени был меньше, чем в первой, составив $1848,8$ ($1621,1$ – $2064,5$) см^3 на визите 1 и $1938,8$ ($1599,4$ – $2278,3$) см^3 на визите завершения исследования. Динамика объема печени в данной группе была также статистически не значимой; $p=0,65$.

По результатам МРТ у пациентов с сохраненной селезенкой среднее значение ее объема в ходе исследования составило $895,3$ ($139,4$ – $1651,1$) см^3 на визите 1 и $838,1$ ($91,7$ – $1584,5$) см^3 на визите завершения исследования. Уменьшение объема селезенки по сравнению с данными, полученными на визите 1, составило $-5,4$ ($-14,5$ – $-3,7$)%, выявленные изменения были статистически не значимыми; $p=0,21$.

Анализ на завершающем визите распространенности инфильтрации КМ по данным МРТ выявил отсутствие статистически значимых изменений в сравнении с исходными данными (табл. 2).

В исследование включены 4 (13%) пациента с асептическими некрозами головок бедренных костей. У 1 (25%) человека зарегистрирован асептический некроз головки левой бедренной кости, у 1 (25%) – правой бедренной кости, у 2 (50%) – двусторонние асептические некрозы. Развитие ранее не диагностированного асептического некроза головок бедренных костей в период исследования не отмечено.

В процессе исследования у подавляющего большинства пациентов не выявлено увеличения распространенности

инфильтрации КМ бедренных костей и не отмечено увеличения доли пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей, что может свидетельствовать в пользу стабильности течения заболевания.

Концентрация гликозилсфингозина в группе пациентов с интактной селезенкой на визите 1 составила $257,8$ нг/мл ($165,8$ – $349,9$), а на визите завершения исследования – $242,7$ нг/мл ($129,7$ – $355,7$). Динамика показателя была статистически не значимой; $p=0,34$. В группе пациентов после спленэктомии на визите 1 концентрация гликозилсфингозина составила $251,7$ нг/мл ($69,3$ – $434,2$), а на завершающем визите – $186,3$ нг/мл ($85,2$ – $287,5$), однако данные изменения концентрации гликозилсфингозина также не были статистически значимыми; $p=0,69$.

Анализ безопасности

В ходе исследования у 16 пациентов старше 18 лет зарегистрировано по крайней мере одно НЯ, а всего у них отмечено 32 НЯ. У 12 пациентов зарегистрировано 20 (62,5%) НЯ легкой степени тяжести, у 9 – 10 (31,25%) НЯ средней степени тяжести, у 2 – 2 (6,25%) НЯ тяжелой степени тяжести. В исследовании выявлена одна НР на фоне применения исследуемого препарата – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) легкой степени (до 41 ЕД/л). Данная НР имела возможную связь с применением препарата, однако к моменту завершения исследования активность АЛТ находилась в пределах нормальных значений.

В исследовании выявлено только 2 СНЯ у двоих пациентов: самопроизвольный аборт ($n=1$), лечение исследуемым препаратом не прекращалось; депрессия ($n=1$), потребовавшая проведения медикаментозного лечения, при этом терапия исследуемым препаратом не прекращалась. Данные СНЯ не были связаны с применением биоаналога имиглюцерасы и разрешились без последствий.

Анализ иммуногенности показал исходное наличие АЛА у 5 (16,7%) из 30 обследованных пациентов. На момент завершения исследования АЛА обнаружены только у 3 (10%) пациентов, из которых 2 имели АЛА исходно, а у 1 АЛА появились впервые. У 4 (13,3%) пациентов АЛА носили преходящий (транзиторный) характер, из которых у 3 (10%) АЛА детектировались только на визите 1, у 1 (3,3%) – только на визите 4. Обнаруженные АЛА относились к классу иммуноглобулина G.

Выявленные АЛА регистрировались в невысоком титре, не характеризовались нейтрализующей активностью и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Обсуждение

В результате проведенного наблюдательного исследования получена дополнительная информация об эффективности и безопасности биоаналога имиглюцерасы (препарата Глуразим®) у пациентов с БГ I типа, использовавшегося в соответствии с утвержденной инструкций по медицинскому применению в условиях реальной клинической практики. В ходе проведенного исследования не выявлено статистически значимых изменений концентрации гемоглобина (первичной конечной точки), а также вторичных конечных точек (количества тромбоцитов, объема селезенки и печени, распространенности инфильтрации КМ, числа пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей). Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в общей группе до $189,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,1$), а также в группе спленэктомированных пациентов до $247,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,08$). В ходе исследования установлено, что долготерочная ЗФТ позволяет контролировать стабиль-

ную активность БГ в течение всего периода наблюдения. Не выявлено отрицательной динамики основных гематологических, висцеральных и костно-суставных проявлений заболевания. В группе пациентов после спленэктомии размеры печени были меньше, чем у больных с интактной селезенкой на фоне лечения. Полученные данные согласуются с результатами длительных наблюдательных исследований Международного регистра пациентов с БГ (International Collaborative Gaucher Group – ICGG) [13, 14].

По результатам исследования не отмечено увеличения распространенности специфической инфильтрации КМ и развития новых асептических некрозов головок бедренных костей, что подтверждает эффективность проводимой ЗФТ в аспекте предотвращения необратимых осложнений со стороны костно-суставной системы, в том числе у пациентов, перенесших спленэктомию [15].

В ходе исследования зафиксирована только одна лабораторная НР в виде повышения активности АЛТ легкой степени, которая самостоятельно разрешилась и не потребовала коррекции лечения. Выявленные АЛА у 10% пациентов на завершающем визите были в невысоком титре, без нейтрализующей активности и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Схожие результаты зафиксированы в клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим в сравнении с референтным препаратом у пациентов с БГ I типа [11].

Из недостатков исследования можно отметить несравнительный дизайн, ограниченное число пациентов в связи с орфанным характером заболевания, невысокую комплаентность некоторых больных в соблюдении режима введения препарата.

Эффективное лечение рекомбинантной глюкоцереброзидазой приводит к стабилизации течения заболевания, увеличению продолжительности и качества жизни больных БГ [16]. Развитие биотехнологий и создание высокоэффективных биоаналогичных лекарственных препаратов отечественного производства повышают доступность лечения и расширяют сферу их применения у пациентов с редкими заболеваниями [17, 18].

Заключение

При анализе результатов долгосрочной ЗФТ БГ биоаналогом имиглюцеразы зарегистрированы стабильная активность и отсутствие отрицательной динамики основных гематологических, висцеральных и костных проявлений заболевания как в группе спленэктомированных пациентов, так и среди больных с интактной селезенкой. В исследовании продемонстрированы хороший профиль безопасности, переносимости и низкая иммуногенность исследуемого препарата Глуразим®. Полученные результаты о стабильном течении БГ на фоне применения имиглюцеразы и ее биоаналога соотносятся с результатами предшествующих предре-

гистрационных клинических исследований, а также международных наблюдательных исследований. Дальнейшие исследования позволят получить дополнительные данные о результатах применения биоаналога имиглюцеразы в большей популяции пациентов с БГ.

Раскрытие интересов. Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, Г.Н. Салогуб, В.А. Безруких, Е.В. Сайфуллина, И.Л. Давыдкин, С.А. Волкова, Т.В. Шелехова, М.В. Косинова, Е.В. Васильев, Е.Г. Кириллова, О.Е. Данилова, Р.К. Хайретдинов участвуют в клинических и наблюдательных исследованиях, проводимых АО «ГЕНЕРИУМ». О.А. Маркова, Е.В. Зувев, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

Disclosure of interest. E.A. Lukina, R.V. Ponomarev, G.N. Salogub, V.A. Bezrukikh, E.V. Saifullina, I.L. Davydkin, S.A. Volkova, T.V. Shelekhova, M.V. Kosinova, E.V. Vasiliev, E.G. Kirillova, O.E. Danilova, R.K. Khairtadinov participate in clinical and observational studies conducted by GENERIUM JSC. O.A. Markova, E.V. Zuev, A.Iu. Borozinets are employees of GENERIUM JSC.

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

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

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

Funding source. The study was conducted with the support of JSC GENERIUM.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Межвузовского комитета по этике (протокол №07-19 от 18.07.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Interuniversity Ethics Committee (protocol No. 07-19 dated 18.07.2019). The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали 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

АЛА – антилекарственные антитела
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БГ – болезнь Гоше
ДИ – доверительный интервал
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
КМ – костный мозг

МРТ – магнитно-резонансная томография
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление
ICGG (International Collaborative Gaucher Group) – Международный регистр пациентов с БГ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):8-21. DOI:10.1016/j.ymgme.2016.11.006
- Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. *Терапевтический архив.* 2021;93(7):830-6 [Ponomarev RV, Lukina EA. Gaucher disease: achievements and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(7):830-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.07.200912
- Лукина Е.А., Пономарев Р.В., Сысоева Е.П. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1. М.: Издательский дом «Практика» [Lukina EA, Ponomarev RV, Sysoeva EP. Bolezn' Goshe u vzroslykh: diagnostika, lechenie i monitoring. In: *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniia zabolevaniia sistemy krovi.* T. 1. Moscow: Izdatel'skii dom "Praktika" (in Russian)].
- Пономарев Р.В. Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии. Дис... канд. мед. наук. М. 2020 [Ponomarev RV. Dinamika laboratornykh pokazatelei, otrazhaiushchikh funktsional'nuiu aktivnost' makrofagal'noi sistemy, u patientsov s bolezn'iu Goshe I tipa na fone patogeneticheskoi terapii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2020 (in Russian)].
- Пономарев Р.В., Лукина К.А., Сысоева Е.П., и др. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(3):331-41 [Ponomarev RV, Lukina KA, Sysoeva EP, et al. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adult patients with type I gaucher disease: preliminary results. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2019;64(3):331-41 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341
- Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: история вопроса. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):127-31 [Ponomarev RV, Lukina EA. Enzyme replacement therapy in adult patients with type I Gaucher disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(7):127-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000327
- Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics.* 2009;3:407-17. DOI:10.2147/btt.2009.3497
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood.* 2011;118(6):1463-71. DOI:10.1182/blood-2011-04-308890
- Лукина Е.А. Болезнь Гоше (10 лет спустя). М.: Практическая медицина, 2021 [Lukina EA. Bolezn' Goshe (10 let spustia). Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2021 (in Russian)].
- Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И., и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология.* 2019;14(4):73-83 [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebneva II, et al. Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Oncohematology.* 2019;14(4):73-83 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83
- Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(1):8-23 [Sysoeva EP, Ponomarev RV, Lukina KA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazyme (imiglucerase) in patients with Gaucher disease type 1. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(1):8-23 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23
- Соловьёва А.А., Лукина К.А., Яцык Г.А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019;100(1):15-26 [Soloveva AA, Lukina KA, Yatsyk GA. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;100(1):15-26 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26
- Weinreb NJ, Camelo JS Jr, Charrow J, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):100-11. DOI:10.1016/j.ymgme.2020.12.295
- Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2017;92(9):929-39. DOI:10.1002/ajh.24801
- Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П., и др. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):72-5 [Lukina KA, Fevrалеva IS, Sysoeva EP, et al. Characterization of the genotypes of patients with Gaucher disease type 1 in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(7):72-5 (in Russian)].
- Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016;11:37-47. DOI:10.2147/CE.S93717
- Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2019;6(4):19-24 [Belogurova MB, Dinikina YuV, Kudlay DA, Borozinets AYU. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(4):19-24 (in Russian)]. DOI:10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24
- Смирнов В.В., Петухова О.А., Филатов А.В., и др. Исследование фармакокинетики биотехнологических препаратов на примере моноклональных антител. Биопрепараты. *Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):173-80 [Smirnov VV, Petukhova OA, Filatov AV, et al. Studying the pharmacokinetics of biotechnological medicinal products on the example of monoclonal antibodies. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(2):173-80 (in Russian)]. DOI:10.30895/2221-996X-2023-23-2-173-180

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Терапия синдрома раздраженного кишечника. Фокус на гиосцина бутилбромид

А.Ю. Гончаренко^{✉1}, Ф.В. Горбовской², Е.А. Каргина², Н.М. Кондратьева³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Опелла Хелскеа», компания группы Санофи, Москва, Россия;

³Медицинский писатель ООО «Сайнсфайлз», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – широко распространенное функциональное заболевание кишечника, связанное со значительным снижением качества жизни пациентов. Этиология, патогенез, клинические симптомы и тактика лечения СРК исследованы недостаточно. В современных клинических рекомендациях в качестве препаратов для купирования абдоминальной боли, ведущего симптома СРК, приведены спазмолитики. Как в российских, так и зарубежных клинических рекомендациях по СРК среди спазмолитических препаратов гиосцина бутилбромид расценивается как эффективное и безопасное средство для купирования абдоминальной боли. Гиосцина бутилбромид обладает широким спектром применения в гастроэнтерологии. Это обуславливает его преимущества при выборе препарата для терапии коморбидных пациентов с патологиями пищеварительной системы. В особенности актуально применение гиосцина бутилбромида в свете частой встречаемости сочетания СРК и функциональных расстройств билиарного тракта, поскольку спазмолитик также рекомендован для облегчения билиарной боли.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, висцеральная гиперчувствительность, абдоминальная боль, спазмолитики, гиосцина бутилбромид, бутилскополамин, гиосцин-N-бутилбромид, клинические рекомендации, функциональные расстройства билиарного тракта
Для цитирования: Гончаренко А.Ю., Горбовской Ф.В., Каргина Е.А., Кондратьева Н.М. Терапия синдрома раздраженного кишечника. Фокус на гиосцина бутилбромид. Терапевтический архив. 2025;97(2):176–184. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203191

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Therapy for irritable bowel syndrome: focus on butylbromide hyoscine. A review

Aleksandra Iu. Goncharenko^{✉1}, Fedor V. Gorbovskoi², Ekaterina A. Kargina², Nadezhda M. Kondrat'eva³

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Opella Healthcare LLC, a Sanofi company, Moscow, Russia;

³Sciencefiles LLC, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a widespread bowel disease, associated with a significant decrease in patients' quality of life. The etiology, pathogenesis, clinical symptoms and treatment strategies of IBS have not been studied sufficiently. Current clinical guidelines list antispasmodics as medications for abdominal pain management, the main symptom of IBS. Both in Russian and foreign clinical guidelines of IBS, among the antispasmodic drugs, hyoscine butylbromide is regarded as an effective and safe medicine for abdominal pain management. Hyoscine butylbromide has a broad spectrum of applications in gastroenterology. This fact determines its advantages in terms of drug choice for treating patients with comorbidities involving digestive system pathologies. The use of hyoscine butylbromide is especially relevant in light of the frequent occurrence of a combination of IBS and functional disorders of the biliary tract, since the antispasmodic is also recommended for biliary pain management.

Keywords: irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, abdominal pain, antispasmodics, hyoscine butylbromide, butylscopolamine, hyoscine-N-butylbromide, clinical guidelines, functional disorders of the biliary tract

For citation: Goncharenko Alu, Gorbovskoi FV, Kargina EA, Kondrat'eva NM. Therapy for irritable bowel syndrome: focus on butylbromide hyoscine. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):176–184. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203191

Введение

СРК – функциональное заболевание кишечника, характеризующееся хроническим течением [1]. Для функциональных заболеваний органов пищеварения свойственны нарушения взаимодействий между центральным (головной мозг) и периферическим звеном нервной системы, обеспечивающей деятельность органов желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ) [2]. К основным клиническим проявлениям СРК относят абдоминальную боль, метеоризм, а также запор или диарею [3]. Для СРК также достаточно характерны императивные позывы к дефекации, что существенно снижает качество жизни и социальную активность пациента [4]. В связи с изменениями в частоте и консистенции стула принято выделять четыре клинических варианта

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гончаренко Александра Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: vintikdoctor@bk.ru

Горбовской Федор Валерьевич – медицинский советник ООО «Опелла Хелскеа», компания группы Санофи

Каргина Екатерина Алексеевна – специалист отдела качества ООО «Опелла Хелскеа», компания группы Санофи

Кондратьева Надежда Михайловна – медицинский писатель ООО «Сайнсфайлз»

✉ **Aleksandra Iu. Goncharenko.** E-mail: vintikdoctor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-5483-9325

Fedor V. Gorbovskoi

Ekaterina A. Kargina

Nadezhda M. Kondrat'eva

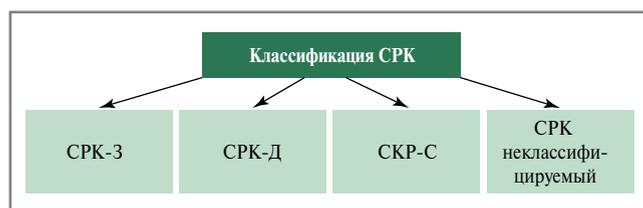


Рис. 1. Классификация СРК.

Fig. 1. Classification of irritable bowel syndrome (IBS).

течения СРК: СРК с преобладанием запора (СРК-3), СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), смешанный вариант СРК (СРК-С) и неклассифицируемый вариант СРК (рис. 1) [5].

Современные представления о возникновении функциональных расстройств (ФР) кишечника в целом и СРК в частности отводят главенствующую роль в развитии данной группы заболеваний генетической предрасположенности и психосоциальным факторам. Эти факторы способствуют возникновению висцеральной гиперчувствительности, воспаления слизистой оболочки кишечника, нарушений моторики и дисбаланса микробиоты [6]. Наряду с приведенными выше факторами в рамках рассмотрения патогенеза СРК в литературе обсуждается роль антибиотикотерапии, перенесенных острых кишечных инфекций, рациона питания, изменений в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – кишечник»), изменений проницаемости кишечника [1, 7]. Описаны изменения, происходящие в кишечнике при развитии СРК: изменения микробиоты и функций слизисто-эпителиального барьера в совокупности приводят к воспалению и его хронизации, что нарушает механизм висцеральной чувствительности, гиперактивирует высшие нервные центры и в конечном итоге вызывает спазм гладкой кишечной мускулатуры (рис. 2). Это приводит к манифестации симптомов заболевания. Эмоциональные нарушения, которые относят к факторам, предрасполагающим к развитию СРК, усиливают эти симптомы. Все чаще фоновая тревожность становится частью повседневной жизни человека и воспринимается как норма. Она представляет собой перманентное состояние, при котором пациент не всегда может осознавать, что он находится в стрессе. Однако это состояние может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациента, и круг замыкается [1]. Несмотря на более чем вековую историю изучения СРК, некоторые вопросы этиологии, патогенеза, клинических симптомов и тактики лечения до сих пор не имеют однозначного ответа [3].

Изучение СРК и методов терапии этой патологии особенно актуально в связи с широкой распространенностью заболевания во всем мире и существенным снижением качества жизни и социальной активности пациентов с данной патологией [3]. Так, по недавно опубликованным данным, распространенность СРК в мире составляет 11,2%. В различных исследованиях в зависимости от страны проведения и применяемых диагностических критериев этот показатель варьирует от 1,1 до 45% [5]. Степень снижения качества жизни при СРК сопоставима с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. При этом у некоторых пациентов СРК ассоциирован с ограничением трудоспособности [8]. Более того, несмотря на то что СРК не влияет на смертность, заболевание обуславливает многочисленные затраты на лечение и диагностику [1]. Прямые и косвенные затраты, связанные с СРК, составляют 8 млрд евро в Европе, 10 млрд дол. в США и 123 млрд йен в Китае [9].



Рис. 2. Схема патогенеза СРК.

Fig. 2. Diagram of IBS pathogenesis.



Рис. 3. Бристольская шкала формы кала.

Fig. 3. Bristol Stool Form Scale.

Улучшение качества жизни пациента, восстановление социальной активности, достижение длительной ремиссии – основные цели терапии СРК [4]. Существующие методы лечения в основном направлены на купирование симптомов. В силу того что достоверная этиология заболевания до сих пор не выявлена, этиотропная терапия не разработана. К основным факторам патогенеза заболевания отнесены спастическая активность кишечника и висцеральная гиперчувствительность. Тонус и перистальтическая активность циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры кишки определяют два типа моторных нарушений, которые приводят к развитию диареи или запора. Эти патологические состояния возникают вследствие ускоренного (повышение двигательной активности продольного мышечного слоя) и замедленного (гипертонус циркулярной мускулатуры толстой кишки) транзита химуса соответственно (рис. 3). Для борьбы с гиперчувствительностью и нарушениями моторики возможно применение спазмолитиков. Расслабление гладкомышечных клеток связано со снижением тонуса стенки полого органа и внутрипросветного давления [10]. Препараты этой группы могут выступать как в качестве симптоматических, так и патогенетических средств [11].

Клинические рекомендации

Согласно Российским клиническим рекомендациям по СРК (Российская гастроэнтерологическая ассоциация,

Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»), применяемое на момент написания обзора (опубликовано в рубрикате клинических рекомендаций Минздрава России), терапия СРК включает диетотерапию, медикаментозное и иное лечение. При этом в разделе «Медикаментозное лечение» 1-й группой препаратов, рекомендованных при СРК в случае наличия жалоб на боли в животе, представлены спазмолитики. Они применяются для купирования болевого синдрома (БС) и имеют уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1. При этом диагноз СРК устанавливается при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV, подразумевающим, что рецидивирующая боль в животе – основной симптом СРК. Эффективность спазмолитиков в сравнении с плацебо подтверждена в метаанализе, включающем 29 исследований и в общей сложности 2333 пациента. Показатель NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) составил 7 при применении данной группы препаратов. Среди спазмолитических средств высокой эффективности в клинических рекомендациях Ассоциации колопроктологов России приведены гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид (NNT=3), мебеверин [12]. Необходимо дополнительно отметить, что в Римских критериях IV пересмотра также прослеживается очень твердое позитивное отношение к применению спазмолитиков для купирования БС у пациентов с СРК [13]. Помимо этого для купирования сопутствующей диареи рекомендовано назначение одного из представленных ниже лекарственных средств: лоперамид, Смектит диоктаэдрический, рифаксимин, противодиарейные препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры, или биологически активные добавки к пище – пробиотики – для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула. Пациентам с СРК-3 рекомендовано назначение слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, осмотических, контактных слабительных, а при отсутствии их эффективности – прукалоприда. Для уменьшения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула рекомендованы тримебутин, Иберогаст, Колофорт. Могут быть назначены препараты, нормализующие проницаемость слизисто-эпителиального барьера, а также нейролептики для уменьшения БС [12]. Не существует единого подхода к лечению СРК, который был бы эффективен для всех пациентов, к каждому нужен индивидуальный подход. Однако одним из важных аспектов терапии является когнитивно-поведенческая терапия (NNT=3), которая направлена на изменение восприятия симптомов и улучшение эмоционального состояния пациента.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) в 2022 г. опубликовала обновленные клинические рекомендации по СРК, состоящие из 2 частей, отдельно рассматривающих СРК-3 [14] и СРК-Д [15]. Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2014 г. [15]. AGA рекомендует использовать спазмолитики у пациентов с СРК, что осталось неизменным относительно предыдущего опубликованного документа (условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств). Доказательства основаны на Кокрановском обзоре, включающем 22 рандомизированных клинических исследования с участием 2983 пациентов. По сравнению с плацебо у большей доли пациентов отмечено облегчение симптомов СРК (относительный риск – ОР 0,67, 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,80) (низкий уровень достоверности

доказательств). По сравнению с плацебо при применении спазмолитиков отмечалось более выраженное облегчение боли в животе (ОР 0,74, 95% ДИ 0,59–0,93) (очень низкий уровень достоверности доказательств). В рекомендациях отмечено, что спазмолитики облегчают симптомы СРК, уменьшая сокращение гладких мышц и, возможно, висцеральную гиперчувствительность. Не определено, насколько данная группа препаратов эффективна при разных типах СРК, однако их регулярное применение при запорах может быть ограничено в силу антихолинергических эффектов. Американские рекомендации, как и российские, не дают четких указаний для выбора спазмолитического препарата, однако упоминается, что из изученных спазмолитиков в США доступны только гиосцина бутилбромид, дицикломин и масло перечной мяты [15].

В клинических рекомендациях Канадской ассоциации гастроэнтерологов также предложено использовать спазмолитики в качестве терапии СРК (рекомендация носит условный характер и имеет доказательства очень низкого качества). Рекомендовано применение дицикломина, гиосцина бутилбромида, пинаверия бромид [16].

Вовремя начатая терапия – залог выздоровления пациента. В 2015 г. проведено исследование, направленное на изучение клинической эффективности лечения больных с СРК врачами-терапевтами и гастроэнтерологами в поликлинике. В результате выявлено, что в практическом здравоохранении врачи не всегда придерживаются актуальных рекомендаций, что, как правило, зависит от уровня подготовленности и профильной специализации врача. Так, отмечено, что гастроэнтерологи в сравнении с терапевтами чаще проводят патогенетическое лечение, основанное на современных международных рекомендациях. Высокая приверженность современным схемам лечения обеспечивает достижение значительно лучших показателей качества жизни пациентов после проведенной терапии, что говорит о необходимости постоянного обучения специалистов, а также применения актуальных рекомендаций в повседневной профессиональной деятельности врача [17].

Выбор спазмолитика в терапии СРК

При выборе спазмолитиков для лечения ФР необходимо руководствоваться параметрами эффективности и безопасности препаратов. При этом безопасность определяется селективностью действия [18]. Спазмолитики – фармакологически разнообразная группа препаратов, отличающихся фармакологическими механизмами и избирательностью действия [19] (табл. 1). Выбор спазмолитика для терапии абдоминальной боли должен быть основан на локализации спазма и выраженности спазмолитического эффекта препарата. Так, М-холиноблокаторы обладают мощным спазмолитическим потенциалом и в большей степени оказывают влияние на моторику желудка, а блокаторы натриевых каналов практически селективно расслабляют гладкие мышцы преимущественно толстой кишки. Селективные блокаторы кальциевых каналов оказывают действие на протяжении всего кишечника, особенно выражены эффекты на его нижние отделы. Нитраты вызывают расслабление гладких мышц желчных путей, пищевода, нижнего пищеводного сфинктера и сфинктера Одди, мочеочника, матки, бронхов, снижают потребность миокарда в кислороде. Ряд особенностей характерен для ингибиторов фосфодиэстеразы: дротаверин селективно ингибирует изоформы фосфодиэстеразы IV типа, регулируя контрактильную активность кишечника, мочевыводящих путей, миомеретрия; при этом папаверин менее селективен в отно-

Таблица 1. Классификация лекарственных средств, обладающих спазмолитическим действием (адаптировано из [19])

Table 1. Classification of drugs with antispasmodic effect (adapted from [19])

| Фармакологический класс | Лекарственные средства |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нейротропные спазмолитики</i> | |
| М-холиноблокаторы | Природные (атропина сульфат, платифиллин, скополамин, гиосциамин) |
| | Синтетические (метациния йодид, прифиния бромид, фуброгония йодид, Хлорозил) |
| | Селективные для ЖКТ (гиосцина бутилбромид – применяется при всех видах СРК) |
| <i>Миотропные спазмолитики</i> | |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы | Аминофиллин, бенциклан, дротаверин, папаверин |
| Блокаторы кальциевых каналов | Неселективные (верапамил, нифедипин) |
| | Селективные для ЖКТ (отилония бромид, пинаверия бромид) |
| Блокаторы натриевых каналов | Мебеверин |

шении фосфодиэстеразы IV типа, а бенциклан, обладающий спазмолитическим и сосудорасширяющим эффектом, отнесен к неселективным ингибиторам [20].

В диссертационном исследовании, проведенном в 2007 г., оценивалась эффективность спазмолитиков при различных клинических вариантах СРК. Выявлено, что для купирования БС при СРК-Д целесообразно применение М-холиноблокаторов (Бускопан), при СРК-3 – блокаторов натриевых каналов (Дюспаталин), при СРК с преобладанием боли и метеоризма – блокаторов кальциевых каналов (Дицетел) [21].

В гастроэнтерологии могут использоваться следующие спазмолитики: М-холиноблокаторы – Метацин, атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид; блокаторы фосфодиэстеразы – дротаверин, папаверин; агонисты μ -, δ - и κ -рецепторов – тримебутин; блокаторы Na-каналов – мебеверин; блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид, отилония бромид [18]. В США наиболее эффективным спазмолитиком для купирования боли при СРК считается гиосцина бутилбромид. Однако необходимо учитывать, что такие лекарственные средства, как мебеверин, тримебутин и пинаверия бромид, не лицензированы в США [22].

В научной литературе представлены сравнительные исследования различных спазмолитических средств, примененных при СРК. Так, в 2008 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, включающий в рамках рассмотрения спазмолитических агентов 22 рандомизированных клинических исследования, оценивающих эффективность 12 различных спазмолитиков в сравнении с плацебо. Общее число пациентов в этих исследованиях составило 1778. Среди всех спазмолитиков, вошедших в анализ, наибольшее количество публикаций включало оценку эффективности отилония бромида, тримебутина, циметропума

бромида, гиосцина бутилбромида и пинаверия бромида. Также анализировались мебеверин, алверин, дицикломин, пирензепин, прифиния бромид, пропинокс гидрохлорид и роциверин. Авторы отметили, что наиболее эффективными в сравнении с плацебо были отилония бромид и гиосцина бутилбромид. Исследователи пришли к выводу, что наилучшими доказательствами эффективности, оцененной на более чем 400 пациентах, обладает гиосцина бутилбромид. Статистически значимой гетерогенности между исследованиями эффективности этого спазмолитика не отмечено. Показатель NNT для гиосцина бутилбромида составил 3,5. Гиосцина бутилбромид был рекомендован как препарат 1-й линии терапии СРК [23].

Комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов в 2009 г. заключила, что некоторые лекарственные средства, обладающие спазмолитической активностью (гиосцина бутилбромид, циметропий, пинаверия бромид, масло мяты перечной), могут оказывать краткосрочный эффект облегчения абдоминальной боли и дискомфорта при СРК (уровень доказательности 2C). Доказательства долгосрочной эффективности отсутствуют. При этом данные по безопасности и переносимости ограничены (уровень доказательности 2C) [24]. Согласно метаанализу нежелательные явления (НЯ) при терапии спазмолитиками зарегистрированы у 101 из 704 (14%) пациентов в сравнении с 62 из 675 (9%) пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто регистрировались сухость во рту, помутнение зрения, головокружение. Серьезных НЯ не зарегистрировано [23].

Публикации о клинических исследованиях, направленных на прямое сравнение эффективности спазмолитиков при СРК, ограничены. Интересные результаты получены на российской популяции пациентов с СРК. Спазмолитическая эффективность трех лекарственных средств [мебеверин, дротаверин, гиосцина бутилбромид (Бускопан)] в исследовании 2012 г. оценена по данным периферической электрогастроэнтерографии. Между исследуемыми препаратами при курсовом применении не отмечено статистически достоверных различий в фармакологической активности, однако после однократного применения наибольшей спазмолитической активностью и быстрым началом действия обладал гиосцина бутилбромид. Как следствие, это приводило к более быстрому купированию абдоминальной боли. Авторы исследования предполагают, что такой эффект гиосцина бутилбромида объясняется двойным спазмолитическим действием путем селективного связывания с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, и параллельным ганглиоблокирующим действием. Соответственно, гиосцина бутилбромид – эффективное средство терапии «по требованию» [25].

В клиническом исследовании 2009 г. с участием 118 пациентов с СРК продемонстрировано, что гиосцина бутилбромид статистически значимо снижает боль у пациентов с СРК-Д. При других клинических вариантах СРК и при применении дротаверина статистически значимых различий не отмечено. Авторы предполагают, что клинические эффекты спазмолитиков в большей степени связаны с воздействием на висцеральную чувствительность [26]. Другое исследование, опубликованное в 2014 г., также сравнивало эффективность гиосцина бутилбромида и дротаверина. В исследовании приняли участие 132 пациента. Применение гиосцина бутилбромида у пациентов основной группы позволило в течение 2 нед достичь купирования болевого абдоминального синдрома и метеоризма; оценки этих показателей в контрольной группе

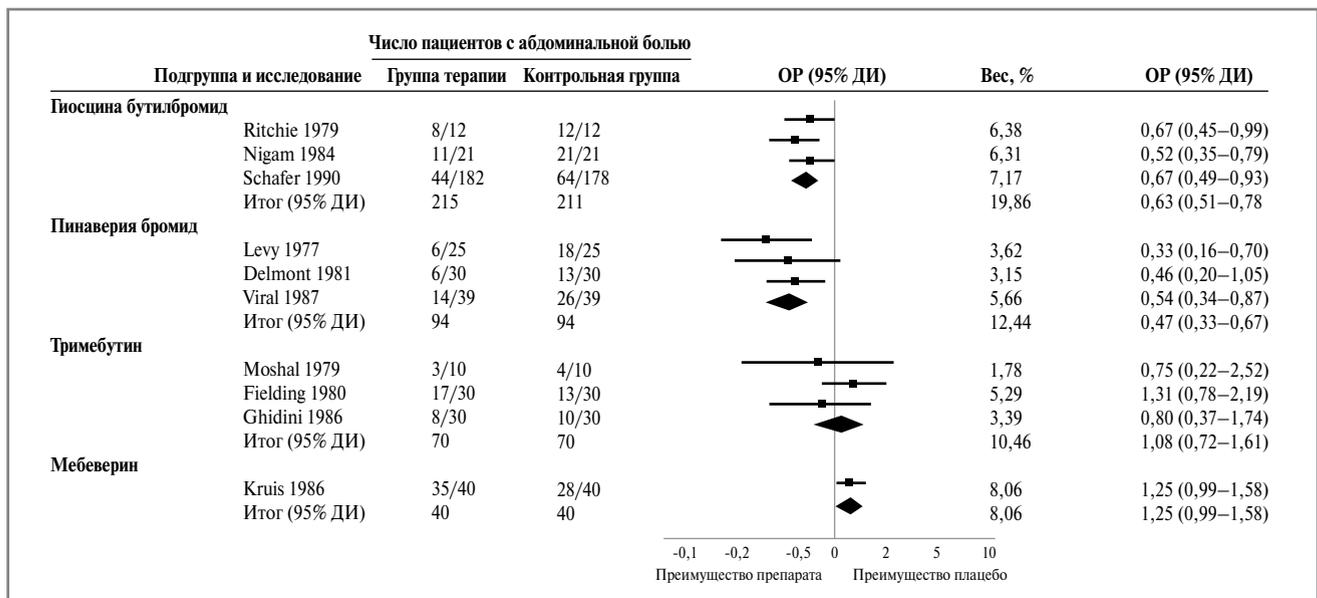


Рис. 4. Сравнение клинической эффективности спазмолитиков при СРК (адаптировано из [23]).

Fig. 4. Comparison of the clinical efficacy of antispasmodics in IBS (adapted from [23]).

были хуже на всем протяжении исследования (начиная с 3-го дня терапии для показателя «метеоризм»). Также в основной группе отмечено снижение висцеральной гиперчувствительности и частоты рецидивов симптомов заболевания [27]. Опыт применения гиосцина бутилбромид в педиатрической популяции пациентов с висцеральной абдоминальной болью различного генеза также свидетельствует об эффективности этого спазмолитика и хорошем профиле безопасности. За первые 7 дней терапии полное облегчение боли отмечено у 93% пациентов, принимавших гиосцина бутилбромид, и у 87% пациентов, принимавших дротаверин. Средняя продолжительность абдоминальных болей в этих группах терапии составила $3,4 \pm 1,2$ и $4,2 \pm 1,4$ сут ($p < 0,05$), средний балл субъективной оценки терапии – 3,7 и 3,5 соответственно. Ни у одного из пациентов не отмечено НЯ на фоне терапии как гиосцина бутилбромидом, так и дротаверином [28].

Результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования ROMERUS 2023, включавшего большую выборку пациентов с СРК (1004 пациента), свидетельствуют о том, что в анализируемых центрах наиболее часто назначались мебеверин (54,1%) и тримебутин (31,9%), после которых следуют гиосцина бутилбромид (2,8%) и пинаверия бромид (1,5%) [5]. В другом исследовании выявлено, что препарат с действующим веществом тримебутин стал лидером продаж в 2018 г. в сравнении с другими анализируемыми препаратами, в состав которых в качестве действующих веществ входят дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид, домперидон, гимекромон, итоприда гидрохлорид [29]. В ранее упомянутом в настоящей статье метаанализе выявлено, что мебеверин и тримебутин уступают гиосцину бутилбромиду и пинаверия бромиду в эффективности по сравнению с плацебо (рис. 4). Более того, тримебутин не продемонстрировал преимуществ перед плацебо в терапии СРК. Необходимо отметить, что данный метаанализ включал небольшое количество исследований по анализируемым спазмолитикам [23]. В другом метаанализе статистически значимых различий в клинической эффективности между анализируемыми спазмолитиками по конечной точке «общее улучшение

симптомов» не выявлено. Однако все из них (циметропий, тримебутин, отилония бромид, пинаверия бромид, мебеверин, гиосцина бутилбромид) продемонстрировали статистически значимое преимущество над плацебо [30]. Согласно систематическому обзору эффективности и переносимости мебеверина, включающему 8 рандомизированных клинических исследований, влияние спазмолитика на клиническое улучшение и облегчение боли не было статистически значимым [31]. Не вызывает сомнений необходимость дополнительных сравнительных исследований эффективности и безопасности спазмолитических препаратов в терапии СРК.

Однако эта группа препаратов имеет множество постмаркетинговых и интервенционных исследований, длительный опыт клинического применения у пациентов с СРК [5]. Далее будет рассмотрена клиническая эффективность спазмолитиков при СРК и абдоминальной боли (наиболее характерного симптома заболевания) на примере гиосцина бутилбромид как лекарственного средства, единогласно рекомендованного приведенными в настоящей статье современными российскими и зарубежными клиническими рекомендациями [12, 14–16].

Гиосцина бутилбромид в терапии СРК и абдоминальной боли

Гиосцина бутилбромид – четвертичное аммониевое соединение, полусинтетическое производное алкалоида гиосциамина [32]. Местное спазмолитическое действие гиосцина бутилбромид обусловлено ганглиоблокирующей и антимиокардиновой активностью [33]. Более того, как уже упоминалось ранее, спазмолитик может снижать висцеральную гиперчувствительность, которая играет важную роль в патогенезе СРК [34]. Обладает частичной абсорбцией при пероральном приеме (8%) и низкой системной биодоступностью (<1%). Сразу после применения, несмотря на низкую биодоступность, обнаруживается в местах действия [32]. За счет этих особенностей он оказывает спазмолитическое действие, практически не вызывая нежелательных реакций, частота возникновения которых сопоставима с плацебо (0,00000025%) [34]. Спазмолитик не

проходит через гематоэнцефалический барьер и, как следствие, не вызывает нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы [32]. При этом переносимость гиосцина бутилбромида также сопоставима с плацебо, как в случае применения короткими (до 3 дней), так и более длительными (от 4 нед до 3 мес) курсами [34].

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах с участием 712 пациентов с СРК продемонстрировало, что применение гиосцина бутилбромида в монотерапии и в комбинации с парацетамолом – эффективная стратегия для контроля абдоминальной боли. При этом монотерапия парацетамолом показала меньшую эффективность. Так, у 81% пациентов в группе комбинированной терапии гиосцина бутилбромид + парацетамол отмечено улучшение симптомов, а при применении монотерапии спазмолитиком или анальгетиком доля таких пациентов составила 76 и 72% соответственно, в группе плацебо – 64%. Различия между группами комбинированной терапии и монотерапии гиосцина бутилбромидом в сравнении с группой плацебо были статистически значимыми [35]. Схожая эффективность парацетамола и перорального и внутривенного гиосцина бутилбромида при болях в животе также была продемонстрирована и в других исследованиях [36, 37].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 175 пациентов оценена эффективность гиосцина бутилбромида в качестве препарата терапии «по требованию» при боли в животе, связанной со спазмами. Снижение абдоминальной боли при применении гиосцина бутилбромида было статистически значимым в сравнении с плацебо. Клинически значимое облегчение боли на 2 пункта по числовой рейтинговой шкале боли наступало раньше в группе гиосцина бутилбромида, чем в группе плацебо (гиосцина бутилбромид – 45 мин, плацебо – 60 мин). Частота возникновения НЯ в обеих группах была сопоставима (10,2 и 10,3%). Авторы заключают, что гиосцина бутилбромид эффективен и безопасен как средство терапии «по требованию» при боли в животе, связанной со спазмами [38].

Оценка эффективности внутримышечного гиосцина бутилбромида при желудочной или кишечной спастической боли также проведена в другом рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании. Всего включены 295 пациентов. Авторы заключили, что гиосцина бутилбромид продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с анизодамином в облегчении острой боли, вызванной спазмом желудка или кишечника [39]. Об эффективности перорального гиосцина бутилбромида при спазмоподобной боли в животе также сообщалось в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Отмечено как снижение интенсивности боли, так и частоты ее возникновения при применении гиосцина бутилбромида в лекарственных формах таблетки и капсулы [40].

Простое плацебо-контролируемое исследование с участием 62 детей оценивало эффективность добавления гиосцина бутилбромида к базисному лечению СРК. Включение в терапию спазмолитика положительно повлияло на качество жизни, с более выраженной динамикой в сравнении с контрольной группой. Терапия с применением гиосцина

бутилбромида позволила добиться улучшения аппетита у пациентов к концу 2-й недели, в то время как базисное лечение позволило улучшить аппетит только к 4-й неделе. Аналогично регрессия симптомов СРК происходила в более короткий срок в основной группе. При применении спазмолитика отмечено достоверное снижение уровня малонового диальдегида и повышение антиоксидантной активности сыворотки крови, что не было характерным для контрольной группы [41].

Исследование, проводившееся на российской популяции пациентов с СРК (82 пациента) также продемонстрировало преимущество гиосцина бутилбромида над плацебо. Купирования БС и метеоризма при применении спазмолитика удалось достичь в 2-недельный период. Частота рецидивов в течение года в основной группе после 6-недельной терапии была снижена на 42,3% по сравнению с группой контроля [42].

В 2014 г. проведен телефонный опрос пациентов, которым назначено внутримышечное введение гиосцина бутилбромида в качестве средства облегчения абдоминальной боли при СРК. Среди 58 пациентов, применявших спазмолитик внутримышечно, у 50 (86%) наступило облегчение боли на фоне терапии. При этом полное облегчение отмечено у 6 (10%), существенное – у 36 (62%) и легкое – у 8 (14%) пациентов [43].

Область применения гиосцина бутилбромида

Особого внимания заслуживает наличие у пациента одновременно нескольких функциональных заболеваний ЖКТ – синдром перекреста, получивший официальное признание в Римских критериях IV пересмотра [44]. Сопутствующие ФР при СРК встречаются довольно часто. В обзоре Всемирной гастроэнтерологической организации приведены следующие цифры: функциональная диспепсия отмечается у 42–87% пациентов с СРК, ФР билиарного тракта – у 49% [45]. Гиосцина бутилбромид приведен в клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов и научного общества гастроэнтерологов России «Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста» как средство купирования не только БС при СРК (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1), но и острых приступов боли у пациентов с функциональными билиарными расстройствами (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 1). Отмечено, что препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, быстрым началом действия и может применяться как при приступе билиарной боли, так и для курсового лечения [2]. Этот факт в свете частой встречаемости сочетания СРК и ФР билиарного тракта обуславливает особый интерес к гиосцина бутилбромиду как эффективному средству купирования боли при обеих патологиях.

Показания к применению гиосцина бутилбромида включают почечную колику, желчную колику, спастическую дискинезию желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечную колику, пилороспазм, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорею, СРК*. Широкий спектр применения спазмолитика в гастроэнтерологии дает преимущества при выборе препарата для

*Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%93%d0%b8%d0%be%d1%81%d1%86%d0%b8%d0%bd%d0%b0+%d0%b1%d1%83%d1%82%d0%b8%d0%bb%d0%b1%d1%80%d0%be%d0%bc%d0%b8%d0%b4&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=586c12ce-0189-4003-82a8-ca896c026f5e&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.

терапии коморбидных пациентов с патологиями пищеварительной системы.

Помимо этого гиосцина бутилбромид широко применяется в инструментальной диагностике: в эндоскопии, при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, в рентгенологии при исследованиях ЖКТ, при ирригоскопии, урографии, ангиографии, абдоминальной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Согласно результатам большинства контролируемых исследований применение гиосцина бутилбромида способствует улучшению результатов визуализации при проведении диагностических процедур. Это связано с тем, что препарат расслабляет гладкую мускулатуру ЖКТ, уменьшает спазмы и болевые ощущения, а также позволяет более точно оценить состояние внутренних органов [46].

Заключение

Подводя итог сказанному, СРК – широко распространенное функциональное заболевание кишечника, связанное со значительным снижением качества жизни пациентов. Несмотря на длительную историю изучения СРК, этиология, патогенез, клинические симптомы и тактика лечения исследованы недостаточно. В качестве симптоматических и одновременно патогенетических средств возможно применение спазмолитиков – группы препаратов, имеющих, согласно современным российским клиническим рекомендациям, уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1, в купировании боли при СРК. Использование актуальных рекомендаций – залог успеха в лечении пациентов с СРК. Выбор спазмолитика для лечения ФР должен базироваться на параметрах эффективности и безопасности препарата, выраженности его спазмолитического эффекта, а также на локализации спазма. Научные данные, характеризующие эффективность различных спазмолитических препаратов в терапии СРК, не соотносятся с частотой применения конкретных лекарственных препаратов в реальной клинической практике. Тем не менее доказательства сравнительной эффективности спазмолитических агентов, основанные на систематических обзорах и метаанализах, неоднозначны и разнятся от публикации к публикации. Для совершенствования дифференцированной терапии спастических болей при СРК необходимы дополнительные сравнительные исследования спазмолитиков. Гиосцина бутилбромид – блокатор М-холинорецепторов, рекомендованный как российскими, так и зарубежными клиническими реко-

мендациями по СРК. Спазмолитик обладает длительным опытом клинического применения, доказанной в рамках контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов эффективностью и хорошим профилем безопасности. Гиосцина бутилбромид обладает широким спектром применения в гастроэнтерологии, что дает преимущества при выборе препарата для терапии коморбидных пациентов с патологиями пищеварительной системы. В особенности актуальным представляется применение гиосцина бутилбромида в свете частой встречаемости сочетания СРК и ФР билиарного тракта, поскольку спазмолитик также рекомендован для купирования приступов и курсового лечения билиарной боли.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Федор Горбовской и Екатерина Каргина являются сотрудниками ООО «Опелла Хелскеа», компании группы Санофи, Москва, Российская Федерация. Материал подготовлен при участии ООО «Сайнсфайлз».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. Fedor Gorbovskoi and Ekaterina Kargina are employees of Opella Healthcare LLC, a Sanofi company, Moscow, Russian Federation. The manuscript was prepared with the participation of Sciencefiles LLC.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Опелла Хелскеа», компании группы Санофи, Москва, Российская Федерация. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This work was supported by Opella Healthcare LLC, a Sanofi company, Moscow, Russian Federation. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

БС – болевой синдром
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 НЯ – нежелательные явления
 ОР – относительный риск
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диарей
 СРК-З – синдром раздраженного кишечника с запором

СРК-С – смешанный вариант синдрома раздраженного кишечника
 ФР – функциональное расстройство
 AGA (American Gastroenterological Association) – Американская гастроэнтерологическая ассоциация
 NNT (The Number Needed to Treat) – число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Синдром раздраженного кишечника. *Колопроктология*. 2022;21(1):10-25 [Ivashkin VT, Shelygin YA, Baranskaya EK, et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10-25 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*.

- 2021;(8):5-117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Overlap syndrome. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5-117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):4-16 [Ivashkin VT, Poluektov YeA. Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):4-16 (in Russian)].
 4. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019(3):118-24 [Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):118-124 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-3-118-124
 5. Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.Л., Андреев Д.Н. 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. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):38-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202043
 6. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):57-65 [Poluektova YeA, Kuchumova SYu, Sheptulin AA, Ivashkin VT. The treatment of irritable bowel syndrome from the modern views on the disease pathogenesis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(1):57-65 (in Russian)].
 7. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):68-76 [Ivashkin VT, Zolnikova OYu. Irritable Bowel Syndrome in Terms of Changes in the Microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):68-76 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
 8. Гаус О.В., Ливзан М.А. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Эффективная Фармакотерапия*. 2020;16(15):102-11 [Gaus OV, Livzan MA. Fundamental Basis for the Formation of Abdominal Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(15):102-11 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111
 9. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что нового? (Обзор материалов UEG Week Virtual 2020). *Медицинский алфавит*. 2021;1(6):41-7 [Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome: what's new? (UEG Week Virtual 2020 materials review). *Medical Alphabet*. 2021;1(6):41-7 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-6-41-47
 10. Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. *ДокторРу*. 2021;20(4):46-54 [Kareva EN. Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):46-54 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54
 11. Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., и др. Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(5):155-64 [Drozhdov VN, Arefev KI, Serebrova SYu, et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):155-164 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-155-164
 12. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190_2. Ссылка активна на 08.06.2024 [Rossiiskaia Gastroenterologicheskaiia Assotsiatsiia, Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia «Assotsiatsiia koloproktologov Rossii». Klinicheskie rekomendatsii. Sindrom razdrzhenogo kishechnika. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190_2. Accessed: 08.06.2024 (in Russian)].
 13. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(5):22-8 [Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Modern aspects of the management of patients with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):22-28 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-22-28
 14. Chang L, Sultan S, Lembo A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology*. 2022;163(1):118-36. DOI:10.1053/j.gastro.2022.04.016
 15. Lembo A, Sultan S, Chang L, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163(1):137-51. DOI:10.1053/j.gastro.2022.04.017
 16. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(1):6-29.
 17. Черногорова М.В., Белоусова Е.А. Современные патогенетические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника – залог клинической эффективности. *Фарматека*. 2015;(6). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31090>. Ссылка активна на 15.12.2024 [Chernogorova MV, Belousova EA. Modern pathogenetic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome – the pledge of clinical efficacy. *Pharmateka*. 2015;(6). Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31090>. Accessed: 15.12.2024 (in Russian)].
 18. Барышникова Н.В. Эффективность мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома. *Медицинский алфавит*. 2020;1(30):24-8 [Baryshnikova NV. Efficacy of mebeverin in treatment of abdominal pain. *Medical Alphabet*. 2020;1(30):24-28 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-30-24-28
 19. Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков. *Русский медицинский журнал*. 2011;(17). Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Mesto_drotaverina_sredi_sovremennyh_spazmolitikov/ Ссылка активна на 15.12.2024 [Leonova MV. Place of drotaverine among modern antispasmodics. *Russian Medical Journal*. 2011;(17). Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Mesto_drotaverina_sredi_sovremennyh_spazmolitikov/ Accessed: 15.12.2024 (in Russian)].
 20. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология спазмолитических средств, применяющихся в гастроэнтерологии. *Гастроэнтерология*. 2019;13-14(458-459):3-5 [Belovol AN, Knyazkova II. Clinical pharmacology of antispasmodic agents used in gastroenterology. *Gastroenterology*. 2019;13-14(458-459):3-5 (in Russian)].
 21. Макачук П.А. Сравнительная оценка эффективности спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007 [Makarchuk PA. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti spazmolitikov pri sindrome razdrzhenogo kishechnika: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. (in Russian)].
 22. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Эффективность лекарственной терапии синдрома раздраженного кишечника с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Клиническая медицина*. 2014;92(7):64-8 [Sheptulin AA, Vize-Khripunova MA. Effectiveness of pharmacotherapy of irritated bowel syndrome from the standpoint of evidence based medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(7):64-8 (in Russian)].
 23. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a2313. DOI:10.1136/bmj.a2313
 24. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome; Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl. 1:S1-35. DOI:10.1038/ajg.2008.122
 25. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В., Журавлева М.С., и др. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии. *Фарматека*. 2012;(13). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8542>. Ссылка активна на 15.12.2024 [Belousova LN, Baryshnikova NV, Zhuravleva MS, et al. Comparative

- Characteristics Of Spasmolytics According To The Data Of Peripheral Electrogastroenterography. *Pharmateka*. 2012;(13). Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8542>. Accessed: 15.12.2024 (in Russian)].
26. Khalif IL, Quigley EMM, Makarchuk PA, et al. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(1):17-22.
27. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., и др. Безопасность длительного использования селективных М3-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки. *Русский медицинский журнал*. 2014;15:1103-7 [Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YuA, et al. Safety of long-term use of selective M3-anticholinergics in patients with irritable bowel syndrome. *Russian Medical Journal*. 2014;15:1103-7 (in Russian)].
28. Корниенко Е.А., Игуменова Е.Л. Висцеральная абдоминальная боль и возможности спазмолитической терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):122-6 [Kornienko EA, Igumenova EL. Visceral abdominal pain and opportunities of spasmolytic treatment. *Issues of Modern Pediatrics*. 2008;7(6):122-6 (in Russian)].
29. Нестерова О.В., Шульженко Е.Д., Тримедат. Как стать лидером на рынке средств для пищеварения. Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сб. статей V Международной научно-практической конф. 2019; с. 275-9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36987189>. Ссылка активна на 15.12.2024 [Nesterova OV, Shul'zhenko ED. Trimedat. How to become a market leader in digestive products. Sb. statei V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konf. 2019; p. 275-9. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36987189>. Accessed: 15.12.2024 (in Russian)].
30. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355-61. DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
31. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):547-53. DOI:10.3748/wjg.v16.i5.547
32. Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б., Сванадзе А.М., Крылова Н.С. Место спазмолитиков и препаратов урсодезоксихолевой кислоты в комплексной фармакотерапии дискинезий желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(1):40-4 [Poteshkina NG, Selivanova GB, Svanadze AM, Krylova NS. The Role of Spasmolytics and Ursodeoxycholic Acid Preparations in Complex Pharmacotherapy of Biliary Dyskinesia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;84(1):40-4 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2021-84-1-40-44
33. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Шлыкова О.П. Основные направления лечения детей с билиарными дисфункциями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2019;9 [Chemodanov VV, Krasnova EE, Shlykova OP. Main directions of treatment of children with biliary dysfunctions associated with connective tissue dysplasia. *Attending Physician*. 2019;9 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2019.32.72.008
34. Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника: коротко о главном. История, патофизиология и лечение. Фокус на гиосцине бутилбромид. *РМЖ. Медицинское Обозрение*. 2014;22(31):2210-3 [Cheremushkin SV, Kucheryavuy YuA, Cheremushkina NV. Irritable bowel syndrome: briefly about the main thing. History, pathophysiology and treatment. Focus on hyoscine butylbromide. *RMJ. Medical Review*. 2014;22(31):2210-3 (in Russian)].
35. Schäfer E, Ewe K. The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon. *Fortschr Med*. 1990;108(25):488-92 (in German).
36. Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG, et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(12):1741-8. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02818.x
37. Remington-Hobbs J, Petts G, Harris T. Emergency department management of undifferentiated abdominal pain with hyoscine butylbromide and paracetamol: a randomised control trial. *Emerg Med J*. 2012;29(12):989-94. DOI:10.1136/emered-2011-200474
38. Lacy BE, Wang F, Bhowal S, Schaefer E; study group. On-demand hyoscine butylbromide for the treatment of self-reported functional cramping abdominal pain. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(8):926-35. DOI:10.3109/00365521.2013.804117
39. Zhu CP, Jiang F, Wang RQ, et al. Comparison of efficacy and safety of hyoscine butylbromide versus anisodamine for acute gastric or intestinal spasm-like pain: A randomized, double-blinded, multicenter Phase III trial. *J Dig Dis*. 2017;18(8):453-60. DOI:10.1111/1751-2980.12504
40. Ge Z, Yuan Y, Zhang S, et al. Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(3):198-205. DOI:10.5414/cp201485
41. Арифиллина К.В. Терапия синдрома раздраженного кишечника у детей: результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности гиосцина бутилбромид. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(2):36-9 [Arifullina K. Efficacy of hyoscine butylbromide in treatment of irritable bowel syndrome in children: placebo-controlled trial. *Current Pediatrics*. 2008;7(2):36-9 (in Russian)].
42. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., и др. Влияние селективных М3-холинолитиков на функциональное состояние слизистой оболочки кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;(3-4):15-7 [Grinevich VB, Sas EI, Kravchuk YuA, et al. Effect of selective M3-anticholinergics on the functional state of the intestinal mucosa. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2013;(3-4):15-7 (in Russian)].
43. Pearson JS, Pollard C, Whorwell PJ. Avoiding analgesic escalation and excessive healthcare utilization in severe irritable bowel syndrome: a role for intramuscular anticholinergics? *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(6):232-7. DOI:10.1177/1756283X14540028
44. Полунина Т.Е. Алгоритмы диагностики и лечения синдрома перекреста: синдрома раздраженного кишечника и функциональных расстройств билиарного тракта. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2021;(2):79-82 [Polunina TE. Algorithms for diagnostics and treatment of overlap syndrome: irritable bowel syndrome and functional disorders of the biliary tract. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2021;(2):79-82 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2015-0-1-27-32
45. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(15):28-38 [Polunina TE. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):28-38 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
46. Сливончик Н.Н. Гиосцин бутилбромид: некоторые аспекты применения. *Медицинские новости*. 2005;2:35-9 [Silivonchik NN. Hyoscine butylbromide: some aspects of application. *Medical News*. 2005;2:35-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2024



OMNIDOCTOR.RU



Распространенность и риск мальнутриции у пациентов с хроническим панкреатитом: систематический обзор и метаанализ

Д.Н. Андреев^{✉1}, А.Р. Хурматуллина², Ю.А. Кучерявый³, И.В. Маев¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, Россия

Аннотация

Цель. Систематизация данных о распространенности и риске мальнутриции у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом (ХП). **Материалы и методы.** В MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Scopus и Российском индексе научного цитирования проведен поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 1985 по 23 октября 2024 г. (включительно), на основе анализа названий и аннотаций статей в этих базах данных. Включали релевантные публикации в периодических рецензируемых изданиях на английском или русском языках; публикации с данными о частоте мальнутриции у пациентов с ХП и лиц контроля (при наличии); исследования на взрослой популяции пациентов с ХП; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В финальный анализ включено 13 исследований с участием 3812 человек (3401 пациент с ХП, 411 – лица контроля). Суммарная распространенность мальнутриции у пациентов с ХП составила 43,43% (95% доверительный интервал – ДИ 32,419–54,780), тогда как у лиц контроля – 10,843% (95% ДИ 1,360–27,698). При анализе ассоциативной связи в общем пуле исследований показан значительный риск развития мальнутриции у пациентов с ХП по сравнению с лицами контроля (относительный риск – ОР 3,635, 95% ДИ 1,409–9,373; $p=0,008$). При анализе использовали модель случайных эффектов, так как выявлена высокая гетерогенность между группами ($I^2=88,09\%$, 95% ДИ 74,76–94,38). Анализ исследований, в которых использовались только валидированные инструментальные методы диагностики мальнутриции (критерии Global Leadership Initiative on Malnutrition), показал, что суммарная распространенность мальнутриции составила 38,348% (95% ДИ 14,975–65,047) у пациентов с ХП и 12,22% (95% ДИ 5,985–67,238) – у лиц контроля.

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что мальнутриция является достаточно распространенным осложнением ХП и наблюдается примерно у 40% пациентов с данным воспалительным заболеванием поджелудочной железы. Современному клиницисту необходимо вовремя оценивать маркеры мальнутриции у пациента с ХП, а в случае их выявления обязательно корректировать с применением заместительной ферментной терапии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, мальнутриция, трофологическая недостаточность, нутритивная недостаточность, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия

Для цитирования: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск мальнутриции у пациентов с хроническим панкреатитом: систематический обзор и метаанализ. Терапевтический архив. 2025;97(2):185–192.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203192

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – полиэтиологичное воспалительное заболевание, характеризующееся длительным течением и приводящее к необратимым морфологическим изменениям паренхимы и протоков поджелудочной железы (ПЖ), обуславливая прогрессирующий регресс ее функционирования [1]. ХП является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы: частота встречаемости составляет примерно 50 случаев на 100 тыс. населения в Европе [2]. ХП – многогранное заболевание, которое может проявляться в виде болей в животе, экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ), а также сахарного диабета, значительно снижая качество жизни

пациента [3]. Хотя боль и считается основным клиническим проявлением на ранних стадиях ХП, но приблизительно 13% пациентов не сталкиваются с ней, а заболевание может манифестировать симптомами ЭНПЖ [4]. При этом в случае длительного анамнеза ХП (10–12 лет и более) проявления ЭНПЖ наблюдаются у 60–90% пациентов [5]. Основными клиническими признаками данного состояния являются стеаторея, немотивированная потеря массы тела (МТ), полифекалия, метеоризм и лиенторея, а также маркеры нутритивной недостаточности [6].

Усвоение макронутриентов происходит главным образом путем их гидролиза ферментами ПЖ, в частности липазой, амилазой и протеазами (трипсином и химотрип-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Хурматуллина Алсу Расимовна – стажер-исследователь каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница»

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

[✉]Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Alsu R. Khurmatullina. ORCID: 0009-0000-4358-7823

Yury A. Kucheryavy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

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

Prevalence and risk of malnutrition in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Dmitry N. Andreev^{✉1}, Alsu R. Khurmatullina², Yury A. Kucheryavyy³, Igor V. Maev¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Ilyinsky Hospital JSC, Krasnogorsk, Russia

Abstract

Aim. To systematize data on the prevalence and risk of malnutrition in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Scopus, and the Russian Science Citation Index were searched for studies published between January 1, 1985, and October 23, 2024 (inclusive) based on an analysis of the titles and abstracts of articles in these databases. The study included relevant publications in peer-reviewed periodicals in English or Russian, publications with data on the prevalence of malnutrition in patients with CP and control subjects (if any), studies on adult patients with CP, and publications with detailed descriptive statistics that allow using the data in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 13 studies involving 3,812 subjects (3,401 patients with CP and 411 controls). The overall prevalence of malnutrition in patients with CP was 43.43% (95% confidence interval [CI] 32.419–54.780), whereas in controls, it was 10.843% (95% CI 1.360–27.698). When analyzing the association in the overall pool of studies, a significant risk of malnutrition in CP patients compared to controls was shown (relative risk [RR] 3.635, 95% CI 1.409–9.373; $p=0.008$). The analysis used a random effect model, as there was high heterogeneity between the groups ($I^2=88.09\%$, 95% CI 74.76–94.38). A review of studies that used only validated instrumental methods for the diagnosis of malnutrition (criteria of the Global Leadership Initiative on Malnutrition) showed a total prevalence of malnutrition of 38.348% (95% CI 14.975–65.047) in patients with CP and 12.22% (95% CI 5.985–67.238) in control subjects.

Conclusion. This meta-analysis demonstrated that malnutrition is a common complication of CP and occurs in approximately 40% of CP patients. A modern clinician should promptly assess malnutrition markers in a CP patient and correct them using enzyme replacement therapy if detected.

Keywords: chronic pancreatitis, malnutrition, protein-energy malnutrition, nutritional insufficiency, pancreatic exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy

For citation: Andreev DN, Khurmatullina AR, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Prevalence and risk of malnutrition in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):185–192. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203192

сином) [7]. ЭНПЖ приводит к нарушению пищеварения и формированию мальабсорбции питательных веществ и является следствием первичной потери функциональной паренхимы и/или вторичного нарушения экзокринной функции ПЖ и недостаточной активности панкреатических ферментов.

Мальнотриция (трофологическая, нутритивная, белково-энергетическая недостаточность) – синдром, проявляющийся несоответствием между энергетическими потребностями организма и получаемыми питательными веществами, что может происходить из-за недостаточного их поступления с продуктами питания, нарушения усвоения, чрезмерной потери, а также из-за сочетания перечисленных факторов [8]. Прогрессирование ХП обуславливает возникновение ЭНПЖ, которая служит ключевым фактором клинической манифестации мальнотриции у этой группы пациентов [9]. Клинические проявления мальнотриции могут широко варьировать в зависимости от основной причины, а также стадии заболевания, диетических и ряда других факторов [10]. Клиническое значение мальнотриции обусловлено потенцированием рисков возникновения саркопении различной степени выраженности, остеопении, остеопороза, а также малотравматичных переломов, что продемонстрировано в рамках ряда мета-аналитических работ [11–13].

К сожалению, на данный момент нет глобально унифицированных критериев мальнотриции, которые могут быть имплементированы в каждой стране мира. Это создает трудности в объективизации обобщенной модели мировой частоты встречаемости данного патологического состояния у пациентов различных групп, включая ХП. Вместе с тем, несмотря на большой пул опубликованных к настоящему времени работ, посвященных определению

частоты мальнотриции у пациентов с ХП, до настоящего времени не проведено систематических обзоров и мета-анализов этой ассоциации.

Цель исследования – систематизация данных о распространенности и риске мальнотриции у пациентов, страдающих ХП.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск проводили в соответствии с принципами, рекомендованными PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses – «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов», 2020 г.). В MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Scopus и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) проведен поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 1985 по 23 октября 2024 г. (включительно), на основе анализа названий и аннотаций статей в этих базах данных. Для поиска в базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие комбинации ключевых слов: “chronic pancreatitis [TITLE/ABSTRACT]” и “malnutrition [TITLE/ABSTRACT]” или “trophological insufficiency [TITLE/ABSTRACT]”, или “nutritive insufficiency [TITLE/ABSTRACT]”. Соответствующие термины на русском и английском языках были использованы для поиска в базе данных Google Scholar и РИНЦ.

Критерии отбора исследований

Критерии для проведения метаанализа были следующие:

- соответствующие публикации в рецензируемых периодических изданиях на английском или русском языках;

- публикации с подробной описательной статистикой, позволяющие включить полученные данные в мета-анализ;
- исследования среди взрослой популяции пациентов с ХП и мальнотрицией.

Исследования, проведенные на конкретных группах пациентов (заболевания и состояния, которые могут повлиять на объективность и сопоставимость данных), не включены в анализ. В случае дублирования результатов в 2 публикациях (из разных или одной и той же электронной базы данных) для окончательного анализа отбирали одну из них. Методологическое качество каждого из включенных исследований оценивали по Шкале Ньюкастл–Оттавы (Newcastle–Ottawa Scale – NOS).

Экстракция данных

Два исследователя (Х.А.Р. и А.Д.Н.) независимо друг от друга извлекли данные, используя стандартизированные формы. Анализировали год публикации, страну, методологию диагностики мальнотриции, критерии диагностики ХП, общий объем выборки пациентов с ХП, общий объем выборки контрольных групп (при наличии), количество пациентов с мальнотрицией в выборке пациентов с ХП и количество пациентов с мальнотрицией в контрольной группе (при наличии). Любые разногласия разрешались путем обсуждения до достижения консенсуса. Программа Rayyan облегчила сбор и анализ информации, став платформой для работы с данными. Каждый автор независимо друг от друга просматривал аннотацию каждой статьи, применяя следующие критерии включения и невключения.

Критерии включения: клинические исследования, оригинальные исследования, обсервационные исследования и серии клинических случаев, в то время как критериям невключения соответствовали экспериментальные статьи, систематические обзоры литературы, обзорные статьи, статьи на языках, отличных от английского и русского, исследования на животных, исследования с менее чем 10 случаями, исследования с недоступными статистическими данными.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием специализированного программного обеспечения MedCalc 23.0.6 (MedCalc Software, Остенде, Бельгия) в Microsoft Windows 11 (Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США). Результаты представлены в виде суммарной частоты мальнотриции у пациентов с ХП/контрольной группы и 95% доверительного интервала (ДИ). Риск развития мальнотриции у пациентов с ХП по сравнению с группой контроля представлен в виде относительного риска (ОР) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными исследованиями оценивали с помощью Q-теста Кокрана и теста I^2 . Отмечалась значительная гетерогенность результатов при $p < 0,05$ и $I^2 > 50$. Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценена путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск в электронных базах данных выявил 1115 научных статей для дальнейшего анализа. Из этого пула 628 статей были исключены, поскольку они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (401 об-



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

Fig. 1. A flow chart detailing the study selection strategy.

зор и систематический обзор, 156 клинических наблюдений, 27 экспериментальных исследований, 9 дубликатных исследований, 35 других нерелевантных исследований). Оставшиеся 487 исследований проанализированы детально в соответствии с критериями включения, что привело к исключению 474 из них (рис. 1). В итоге оставшиеся 13 оригинальных исследований признаны подходящими, и они включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [14–26].

Характеристика включенных исследований

В финальный анализ включено 13 исследований с участием 3812 человек (3401 пациент с ХП, 411 – лица контроля). Среди них 6 исследований [14–17, 22, 23] были проведены в Индии, 2 – в России [18, 19], 1 – в Великобритании [20], 2 – в Германии [24, 26], 1 – в Испании [21] и 1 – на Шри-Ланке [25]. Контрольная популяция представлена в 5 исследованиях [14, 16, 17, 24, 26]. В 5 исследованиях [21, 22, 24–26] для выявления мальнотриции использовались общепринятые критерии Глобальной инициативы по борьбе с недоеданием (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM), в 2 исследованиях – только определение индекса МТ (ИМТ) [14, 15], в 2 исследованиях – определение ИМТ и определение немотивированной потери МТ в течение определенного времени [18, 20], в остальных 4 исследованиях [16, 17, 19, 23] использованы другие методы диагностики данного состояния.

Распространенность мальнотриции у пациентов с хроническим панкреатитом

Суммарная распространенность мальнотриции у пациентов с ХП составила 43,43% (95% ДИ 32,419–54,78; рис. 2), тогда как у лиц контроля – 10,843% (95% ДИ 1,36–27,698; рис. 3). В анализе использовали модель случайных эффектов, так как между обеими группами наблюдалась значительная гетерогенность ($P^2_{\text{ХП}} = 96,8\%$, $P^2_{\text{контроль}} = 77,12\%$; $p < 0,0001$).

Таблица 1. Характеристика включенных исследований

Table 1. Characteristics of the included studies

| Исследование, год | Страна | Методы диагностики мальнутриции | Число пациентов, абс. | | Оценка статей по критериям NOS |
|----------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|-----------------------------------------|
| | | | с ХП | контроля | |
| S. Midha и соавт. (2008 г.) [14] | Индия | ИМТ | 120 | 120 | 7 |
| S. Singh и соавт. (2008 г.) [15] | Индия | ИМТ | 201 | 0 | 8 |
| E. Sathiaraj и соавт. (2010 г.) [16] | Индия | Антропометрические измерения + полуколичественный опросник частоты приема пищи | 89 | 101 | 6 |
| H. Regunath и соавт. (2011 г.) [17] | Индия | Протокол оценки питания NHANES III* и ИМТ | 54 | 54 | 7 |
| Ю.А. Кучерявый и соавт. (2012 г.) [18] | Россия | ИМТ, редукция МТ в течение последнего года/мес | 1930 | 0 | 6 |
| Л.Ю. Ильченко и соавт. (2019 г.) [19] | Россия | Критерии Лифта | 148 | 0 | 8 |
| D. Bourne и соавт. (2021 г.) [20] | Великобри- тания | ИМТ, редукция МТ в течение последнего года/мес | 46 | 0 | 7 |
| C. Casares и соавт. (2022 г.) [21] | Испания | Критерии GLIM | 312 | 0 | 6 |
| S. Gopi и соавт. (2022 г.) [22] | Индия | Критерии GLIM | 297 | 0 | 6 |
| A. Thantry и соавт. (2022 г.) [23] | Индия | Антропометрические измерения + модифицированная шкала SGA** | 64 | 0 | 7 |
| K. Bannert и соавт. (2023 г.) [24] | Германия | Критерии GLIM | 54 | 42 | 6 |
| C. Hettige и соавт. (2023 г.) [25] | Шри-Ланка | Критерии GLIM | 20 | 0 | 4 |
| N. Bruns и соавт. (2024 г.) [26] | Германия | Критерии GLIM | 66 | 94 | 9 |

*NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) – программа «Национальное обследование состояния здоровья и питания», **SGA (Subjective Global Assessment) – Субъективная глобальная оценка (метод оценки питательного статуса у госпитализированных больных).

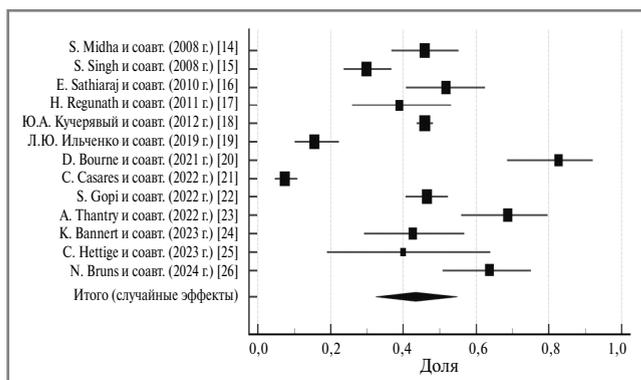


Рис. 2. Обобщенная распространенность мальнутриции у пациентов с ХП.

Fig. 2. Overall prevalence of malnutrition in patients with chronic pancreatitis (CP).

При анализе исследований, в которых использовались только валидированные инструментальные методы диагностики мальнутриции (критерии GLIM), наряду с валидированными критериями ХП (исследования, в которых не указаны методологии, были исключены), данная разница фактически сохранялась: 38,348% (95% ДИ 14,975–65,047) у пациентов с ХП и 12,22% (95% ДИ 5,985–67,238; рис. 4) у лиц контроля.

При анализе ассоциативной связи в общем пуле исследований выявлен значительный риск развития мальнутриции у пациентов с ХП по сравнению с лицами контроля

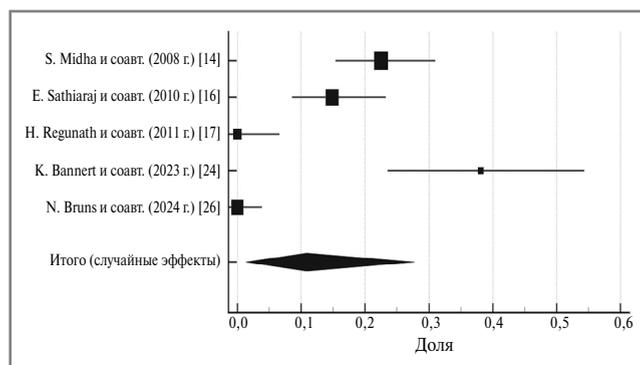


Рис. 3. Обобщенная распространенность мальнутриции у здоровых лиц (контрольные группы).

Fig. 3. Overall prevalence of malnutrition in healthy subjects (control groups).

(OR 3,635, 95% ДИ 1,409–9,373; $p=0,008$; рис. 5). При анализе использовали модель случайных эффектов, так как выявлена высокая гетерогенность между группами ($I^2=88,09\%$, 95% ДИ 74,76–94,38).

Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценена путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчетов в соответствии с корреляционным тестом Бегга–Мазумдара и тестом Эггера. Визуальный анализ воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 6) не выявил какой-либо существенной асимметрии. Кроме того, результаты теста Бегга–Мазумдара ($p>0,05$) и

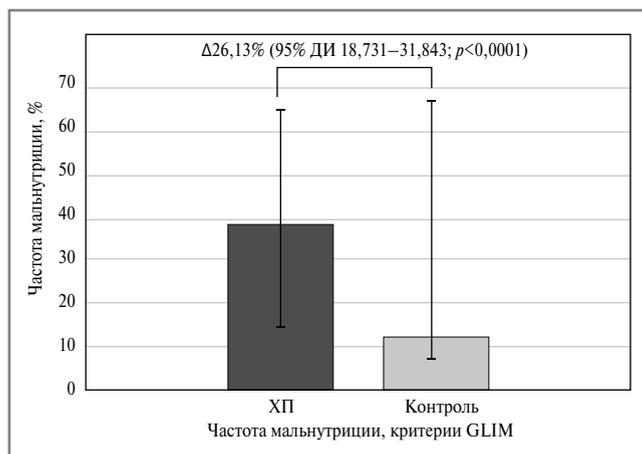


Рис. 4. Суммарная частота мальнyтpиции у пациентов с ХП и у контрольной группы при анализе исследований, использовавших валидированные критерии диагностики мальнyтpиции (GLIM).

Fig. 4. Cumulative malnutrition rate in patients with CP and in the control group in the analysis of studies using validated criteria for the malnutrition diagnosis (GLIM).

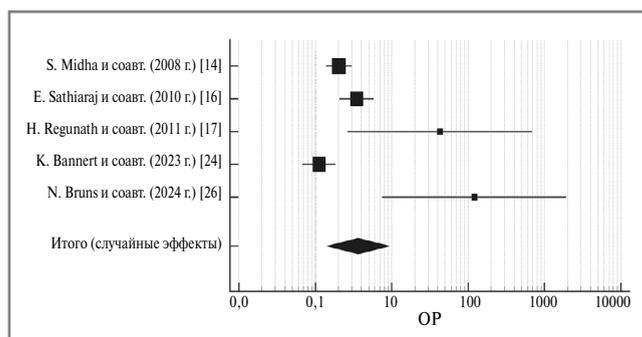


Рис. 5. ОР развития мальнyтpиции у пациентов с ХП в сравнении со здоровыми лицами (контрольные группы).

Fig. 5. RR of malnutrition in patients with CP compared with healthy subjects (control groups).

теста Эггера ($p > 0,05$) позволили исключить наличие существенной публикационной ошибки.

Обсуждение

Мальнyтpиция – это распространенное патологическое состояние, которое возникает при недостаточном поступлении и/или усвоении питательных веществ организмом [27]. Развитие мальнyтpиции может быть связано с психическими и неврологическими нарушениями, злокачественными опухолями, а также заболеваниями пищеварительной системы [28]. Мальнyтpиция чаще встречается у пациентов с хроническими заболеваниями и может усугублять течение основного заболевания, негативно влияя на долгосрочный прогноз [29]. Последний крупный глобальный метаанализ демонстрирует, что у 1 из 10 пациентов с ХП заболевание манифестируется безболевым формой, за счет чего диагностика ХП может оказаться отсроченной. Вместе с тем длительное прогрессирующее воспаление в паренхиме и протоках ПЖ приводит к ее фиброзу и нарушению функционирования с развитием ЭНПЖ, когда риск мальнyтpиции возрастает [30].

Развитие мальнyтpиции при ХП происходит поэтапно. На ранних стадиях ХП происходит нарушение функ-

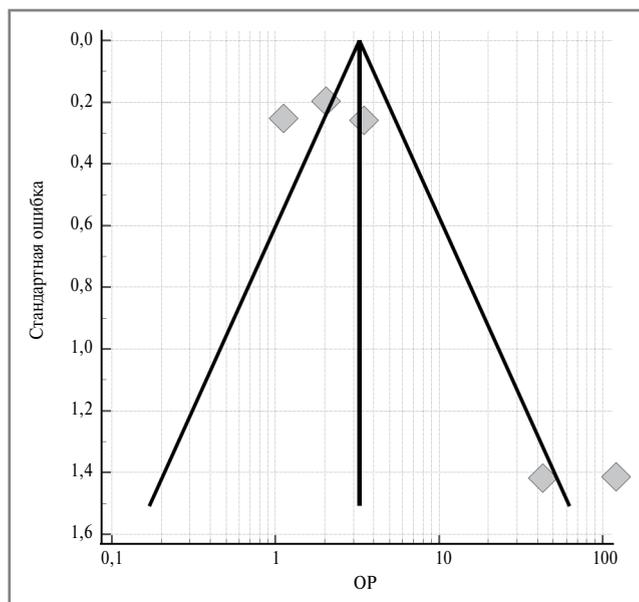


Рис. 6. Оценка вероятности публикационного смещения.

Fig. 6. Assessment of the probability of publication bias.

ционирования ПЖ, вследствие чего снижается выработка пищеварительных ферментов. Это приводит к снижению переваривания и всасывания макро- и микронутриентов, особенно жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) [31]. Недостаток усвоения питательных веществ даже при адекватной диете приводит к снижению МТ, мышечной слабости и истощению белковых резервов организма. Более поздняя стадия мальнyтpиции сопровождается прогрессирующим дефицитом нутритивных факторов, что может привести к саркопении, остеопорозу и, как следствие, повышенной частоте малотравматичных переломов у этой категории больных [32].

Секреция ферментов ПЖ и бикарбонатов, играющих ключевую роль в нейтрализации желудочной кислоты и защите слизистой оболочки кишечника, также нарушается при ХП. Это приводит к воспалительным изменениям в слизистой тонкой кишки и дополнительно способствует развитию мальнyтpиции [33].

В опубликованных исследованиях частота встречаемости мальнyтpиции при ХП широко варьируется от 7,372 до 82,609% [14–26]. Настоящий метаанализ, в котором суммированы результаты 13 исследований, продемонстрировал, что обобщенная частота развития мальнyтpиции у пациентов с ХП составила 43,43% (95% ДИ 32,419–54,78), а у здоровых лиц – 12,22% (95% ДИ 5,985–67,238). По сравнению со здоровыми лицами риск развития мальнyтpиции у пациентов с ХП значительно увеличен (ОР 3,635, 95% ДИ 1,409–9,373). Полученные данные согласуются с результатами других опубликованных метааналитических исследований, демонстрирующих повышенный риск осложнений мальнyтpиции у пациентов с ХП, включая саркопению, остеопороз и малотравматичные переломы [11–13].

Подводя итоги, следует отметить, что мальнyтpиция – распространенное осложнение ХП, значимость которого часто недооценивается практикующими специалистами. Между тем показано, что мальнyтpиция увеличивает риск госпитализаций и их длительность, а также уменьшает выживаемость при ХП [34]. Это обстоятельство диктует необходимость своевременной диагностики данного пато-

логического состояния у пациентов с ХП и подчеркивает актуальность применения заместительной ферментной терапии (ЗФТ), которая на настоящий момент является единственным эффективным путем коррекции ЭНПЖ и профилактики нутритивной недостаточности [18, 35, 36]. Эффективность ЗФТ в разрешении признаков ЭНПЖ по данным лабораторных критериев (увеличению коэффициента абсорбции жира и азота) для нивелирования синдрома мальабсорбции и улучшения качества жизни и ее продолжительности у пациентов с заболеваниями ПЖ подтверждена несколькими независимыми метаанализами [37–39]. Согласно последним российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХП (2024 г.), пациентам в рамках ЗФТ для лечения мальабсорбции при ЭНПЖ рекомендуется использовать капсулированный панкреатин в форме микрочастиц (минимикросфер, микротаблеток и пр.), покрытых кишечнорастворимой оболочкой [40]. Данные формы значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая большую площадь соприкосновения с химусом и одновременный пассаж из желудка в двенадцатиперстную кишку [41]. Эта позиция российских клинических рекомендаций согласуется с последними консолидированными европейскими рекомендациями (UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, ESPCG, 2024 г.) по ведению пациентов с ЭНПЖ, где указывается, что частицы меньше 2 мм являются наиболее эффективными для лечения этого патологического состояния за счет лучшего распределения в химусе и фармакокинетики [42]. В Российской Федерации среди коммерческих препаратов панкреатина этому требованию соответствуют только минимикросферы панкреатина (Креон®), что продемонстрировано по результатам исследования *in vitro* с таргетной оценкой размера частиц различных препаратов [43]. Отдельно стоит отметить, что рекомендуемыми минимальными дозировками ЗФТ для начального лечения ЭНПЖ у взрослых являются 40–50 тыс. липазы на основной прием (3 раза в день) и половинная доза (20–25 тыс.) – на промежуточные приемы пищи пожизненно [40, 42]. Такой подход минимизирует риск развития энергодифицита и недостаточности жирорастворимых витаминов [40]. Для дополнительного подтверждения ЭНПЖ возможно эмпирическое назначение ЗФТ [42].

Наше исследование имеет несколько недостатков. Во-первых, отсутствие общепризнанных критериев диагностики мальнутриции привело к включению исследований с высокой степенью гетерогенности. Во-вторых, популяции пациентов, представленные в анализируемых исследованиях, также оказались неоднородными (жители Европы и Азии), а в некоторых исследованиях размер выборки был минимальным, что снижает общую статистическую мощность. Это обуславливает высокую гетерогенность при синтезе данных, однако значимое публикационное смещение было исключено по результатам теста Бетта–Мазумдара и теста регрессии Эггера. Кроме того, по результатам оценки методологического качества с ис-

пользованием NOS выявлено, что исследований высокого уровня надежности недостаточно (n=7) для получения максимально достоверных выводов. Вместе с тем, несмотря на указанные недостатки, это первый метаанализ, который систематизировал данные о частоте мальнутриции у пациентов с ХП и впервые сравнил риск развития данного патологического состояния с контрольной группой. Это значительно расширяет существующие знания и подчеркивает значимость последующих исследований в этой области.

В целом необходимы дальнейшие исследования частоты возникновения мальнутриции у пациентов с ХП с использованием современных критериев GLIM в различных регионах мира, что позволит более детально объективизировать истинную распространенность мальнутриции у пациентов с ХП и разработать единые стандарты для своевременной диагностики и профилактики этого состояния.

Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что мальнутриция является достаточно распространенным осложнением ХП и наблюдается примерно у 40% пациентов с данным воспалительным заболеванием ПЖ. Современному клиницисту необходимо вовремя оценивать маркеры мальнутриции у пациента с ХП, а в случае их выявления обязательно корректировать развившуюся ЭНПЖ с применением ЗФТ для нормализации качества жизни пациента и ее продолжительности.

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. Д.Н. Андреев, И.В. Маев – концепция и дизайн исследования; Д.Н. Андреев, А.Р. Хурматуллина – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; А.Р. Хурматуллина, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев – написание текста; И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый – редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.N. Andreev, I.V. Maev – study concept and design; D.N. Andreev, A.R. Khurmatullina – data collection and processing, statistical data processing; A.R. Khurmatullina, D.N. Andreev, Yu.A. Kucheryavy, I.V. Maev – text writing; I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavy – text editing. All authors contributed substantially to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.

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

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

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ИМТ – индекс массы тела
МТ – масса тела
ОР – относительный риск
ПЖ – поджелудочная железа

РИНЦ – Российский индекс научного цитирования
ХП – хронический панкреатит
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы
GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) – Глобальная инициатива по борьбе с недоеданием
NOS (Newcastle–Ottawa Scale) – Шкала Ньюкастл–Оттавы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-84. DOI:10.1038/s41575-018-0087-5
- Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated co-morbidities. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):633-42. DOI:10.1038/ajg.2017.42
- Seicean A, Grigorescu M, Tanțău M, et al. Pain in chronic pancreatitis: Assessment and relief through treatment. *Rom J Gastroenterol*. 2004;13(1):9-15. PMID:15054520
- Ghodeif AO, Azer SA. Pancreatic Insufficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555926/> Accessed: 05.09.2024.
- Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutr Ther*. 2014;3(3):122-3. DOI:10.6000/1929-5634.2014.03.03.3
- Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 (Suppl. 6):vii-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):10-6 [Maev IV, Kucheryavyy IuA. Modern approaches to diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013;91(9):10-6 (in Russian)].
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):105-13 [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):105-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2017892105-113
- Lainscak M, Farkas J, Frantal S, et al. Self-rated health, nutritional intake and mortality in adult hospitalized patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(9):813-24. DOI:10.1111/eci.12300
- Ramai D, Facciorusso A, Maida M, et al. Prevalence of osteopathy in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(8):e00623. DOI:10.14309/ctg.0000000000000623
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):43-7 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Levchenko AI. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):43-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200430
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Распространенность и риск переломов костей у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):56-61 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA. Prevalence and risk of bone fractures in patients with chronic pancreatitis: Meta-analysis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2021;59(1):56-61 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-56-61
- Midha S, Singh N, Sachdev V, et al. Cause and effect relationship of malnutrition with idiopathic chronic pancreatitis: prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1378-83. DOI:10.1111/j.1440-1746.2008.05459.x
- Singh S, Midha S, Singh N, et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: A randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):353-9. DOI:10.1016/j.cgh.2007.12.040
- Sathiaraj E, Gupta S, Chutke M, et al. Malnutrition is not an etiological factor in the development of tropical pancreatitis – A case-control study of southern Indian patients. *Trop Gastroenterol*. 2010;31(3):169-74. PMID: 21560520
- Regunath H, Shivakumar BM, Kurien A, et al. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: Comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(2):78-83. DOI:10.1007/s12664-011-0093-9
- Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В., и др. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;7:10-6 [Kucheryavyy YuA, Moskaleva AB, Sviridova AV, et al. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;7:10-6 (in Russian)].
- Ильченко Л.Ю., Гаврилина Н.С., Никитин И.Г. Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):518-24 [Ilchenko LYu, Gavrilina NS, Nikitin IG. Clinical types of nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):518-24 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-065
- Bourne DM, White H, French JJ, Leeds JS. A retrospective cohort study of nutritional status, nutritional interventions and hospital admissions in patients with chronic pancreatitis managed at a tertiary referral centre. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:290-5. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.03.038
- Casares CU, Zamalloa IG, Concejo FB, et al. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and malnutrition in chronic pancreatitis: Data from the Basque-Navarrese registry of chronic pancreatitis (PAN-EUS). *Pancreatol*. 2022;22(3):e3. DOI:10.1016/j.pan.2022.02.012
- Gopi S, Qamar S, Singh N, et al. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatol*. 2022;22(3):367-73. DOI:10.1016/j.pan.2022.02.004
- Thantry AN, Urooj A, Halumathigatta Nagappa D. Screening of malnutrition using Patient-Generated Subjective Global Assessment tool and hand muscle strength in subjects with pancreatitis. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(4):314-21. DOI:10.1002/cdt3.48
- Bannert K, Sautter LF, Wiese ML, et al. Analysis of ESPEN and GLIM algorithms reveals specific drivers for the diagnosis of malnutrition in patients with chronic gastrointestinal diseases. *Nutrition*. 2023;106:111887. DOI:10.1016/j.nut.2022.111887
- Hettige C, Senavirathne A, Jayatissa R, Pathirana A. Nutritional assessment of patients with chronic pancreatitis: A single-center study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:514. DOI:10.1016/j.clnesp.2022.09.166
- Bruns N, Meyer F, Rischmüller K, et al. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis and liver cirrhosis is related to disease conditions and not dietary habits. *Sci Rep*. 2024;14(1):4700. DOI:10.1038/s41598-024-54998-7
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al.; GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207-17. DOI:10.1002/jcsm.12383
- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, et al.; International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(2):156-9. DOI:10.1177/0148607110361910
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64. DOI:10.1016/j.clnu.2016.09.004
- Bhullar FA, Faghieh M, Akshintala VS, et al.; P-QST Consortium. Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2022;22(1):20-9. DOI:10.1016/j.pan.2021.11.006. Erratum in: *Pancreatol*. 2022;22(3):448. DOI:10.1016/j.pan.2022.03.003
- Duggan SN, Conlon KC. A practical guide to the nutritional management of chronic pancreatitis. *Pract Gastroenterol*. 2013;118:24-32.
- Chiavarini M, Ricciotti GM, Genga A, et al. Malnutrition-related health outcomes in older adults with hip fractures: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16(7):1069. DOI:10.3390/nu16071069

33. Bansal A, Gupta P, Singh H, et al. Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis. *JGH Open*. 2019;3(6):450-5. DOI:10.1002/jgh3.12185
34. Olesen SS, Büyüksulu A, Kähler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019;19(2):245-51. DOI:10.1016/j.pan.2019.01.006
35. Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):30-5 [Bideeva TV, Maev IV, Kucheryavyy YA, et al. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy using microencapsulated pancreatin preparations in the correction of nutritional status in patients with chronic pancreatitis: a prospective observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):30-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000488
36. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: Expert review. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1292-301. DOI:10.1053/j.gastro.2023.07.007
37. Gan C, Chen YH, Liu L, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):94920-31. DOI:10.18632/oncotarget.21659
38. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al.; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354-5. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312529
39. Iglesia D, 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
40. Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/273_4. Ссылка активна на 05.09.2024 [Khronicheskii pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/273_4. Accessed: 05.09.2024 (in Russian)].
41. Krishnamurty DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):507-20. DOI:10.2147/tcrm.s3196
42. Dominguez-Muñoz JE, Vujasinovic M, de la Iglesia D, et al.; European PEI Multidisciplinary Group. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2025;13(1):125-72. DOI:10.1002/ueg2.12674
43. Maev IV, Kucheryavyy YA, Gubergrits NB, et al. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R D*. 2020;20(4):369-76. DOI:10.1007/s40268-020-00326-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

Хроническая тонкокишечная непроходимость у пациентки с постлучевой энтеропатией. Клинический случай

А.В. Леонтьев^{1,2}, Л.Х. Индейкина^{1,3}, М.А. Данилов¹, Е.А. Сабельникова^{1,4}, М.А. Орлюк², К.О. Абрамов¹, А.А. Макарова¹, А.И. Парфенов¹

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

²НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия;

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

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай позднего лучевого поражения тонкой кишки у пациентки, перенесшей лапароскопическую экстирпацию рака тела матки и лучевую терапию. Показаны клинические проявления хронического постлучевого энтерита с длительным прогрессирующим течением и развитием частичной кишечной непроходимости, демонстрирующими важность своевременной диагностики и реализации мультидисциплинарного подхода в лечении больных с поздними лучевыми повреждениями кишечника.

Ключевые слова: энтеропатия, лучевая терапия, кишечная непроходимость, позднее осложнение

Для цитирования: Леонтьев А.В., Индейкина Л.Х., Данилов М.А., Сабельникова Е.А., Орлюк М.А., Абрамов К.О., Макарова А.А., Парфенов А.И. Хроническая тонкокишечная непроходимость у пациентки с постлучевой энтеропатией. Клинический случай. Терапевтический архив. 2025;97(2):193–197. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203119

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Успехи онкологии в лечении пациентов со злокачественными опухолями (ЗО) матки, простаты и прямой кишки позволили многим больным достигнуть полного регресса ЗО на фоне проведенной лучевой терапии (ЛТ) в рамках комплексного лечения [1, 2]. В то же время, несмотря на применение современного оборудования для проведения ЛТ и методики прицельного контурирования опухоли, поздние постлучевые осложнения со стороны кишечника возникают достаточно часто [1]. В связи с этим число пациентов с гастроэнтерологическими осложнениями ЛТ с каждым годом увеличивается [3–5], однако из-за отсутствия рецидива и прогрессии ЗО они выпадают из поля зрения онкологов и радиотерапевтов специализированных центров, что требует от врачей общей практики, гастроэнтерологов и хирургов

современных знаний о патогенезе, клинических проявлениях, характере течения и методах лечения поздних лучевых повреждений кишечника [1, 5].

За последние 5 лет в России разработаны и усовершенствованы методики лечения пациентов с хроническим постлучевым проктитом. Однако сведения о постлучевых повреждениях тонкой кишки (ТК) почти отсутствуют [5–8]. Между тем толерантная доза облучения для ТК значительно ниже, чем для прямой кишки (35 и 45 Гр соответственно), что объясняется более высокой чувствительностью слизистой оболочки (СО) ТК к ионизирующему облучению [1, 5]. Соответственно, у пациенток, перенесших экстирпацию матки и получивших ЛТ после хирургического лечения (ХЛ), лучевые повреждения ТК возникают достаточно часто [8]. Петли тощей и подвздошной кишки занимают в

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Леонтьев Александр Владимирович – д-р мед. наук, врач-колопроктолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», доц. каф. хирургических болезней медицинского фак-та НОЧУ ВО «МФПУ «Синергия». E-mail: A.Leontev@mknc.ru

Индейкина Лилия Хасанбековна – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ГБУ НИИОЗММ

Данилов Михаил Александрович – канд. мед. наук, зав. колопроктологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Орлюк Мария Анатольевна – канд. мед. наук, зав. каф. хирургических болезней медицинского фак-та НОЧУ ВО «МФПУ «Синергия»

Абрамов Константин Олегович – врач-патологоанатом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Макарова Алина Александровна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

✉ Aleksandr V. Leontiev. E-mail: A.Leontev@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-3363-6841

Lilia Kh. Indejkina. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Mikhail A. Danilov. ORCID: 0000-0001-9439-9873

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

Mariia A. Orlyuk. ORCID: 0009-0000-0176-4588

Konstantin O. Abramov. ORCID: 0009-0006-8006-7871

Alina A. Makarova. ORCID: 0000-0003-1050-2437

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

Chronic small bowel obstruction in a patient with post-radiation enteropathy. Case report

Aleksandr V. Leontiev^{✉1,2}, Lilia Kh. Indejkina^{1,3}, Mikhail A. Danilov¹, Elena A. Sabelnikova^{1,4}, Mariia A. Orlyuk², Konstantin O. Abramov¹, Alina A. Makarova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Moscow University for Industry and Finance "Synergy", Moscow, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Case report of late radiation damage to the small intestine in a patient who underwent laparoscopic extirpation of uterine cancer and radiation therapy is presented. The article shows the clinical manifestations of chronic post-radiation enteritis with a long progressive course and the development of partial intestinal obstruction, demonstrating the importance of timely diagnosis and the implementation of a multidisciplinary approach in the treatment of patients with late radiation damage to the intestine.

Keywords: enteropathy, radiation therapy, intestinal obstruction, late complication

For citation: Leontiev AV, Indejkina LKh, Danilov MA, Sabelnikova EA, Orlyuk MA, Abramov KO, Makarova AA, Parfenov AI. Chronic small bowel obstruction in a patient with post-radiation enteropathy. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):193–197.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203119

полости малого таза (МТ) место ранее удаленной матки и непременно попадают в зону облучения. Под действием ионизирующего излучения происходит массивное разрушение эпителиоцитов СО ТК. В результате активируется цитокиновая система, запускающая каскад реакций, приводящих к воспалительным изменениям стенок сосудов в виде облитерирующего эндартериита. Возникающие при этом асептические воспалительные реакции прогрессируют, приводят к критической ишемии, прогрессирующей атрофии СО ТК, фиброзу с образованием язв и стриктур ТК [1, 4, 9]. Следовательно, проблема формирования постлучевой энтеропатии заключается в прогрессирующем характере течения, вплоть до развития стриктур и перфораций ТК.

Неспецифическая картина постлучевой энтеропатии в виде неопределенных болей в животе и хронической диареи зачастую ведет врачей по ложному диагностическому пути. Пациентов лечат от спаечной болезни брюшной полости, синдрома раздраженного кишечника и других предполагаемых заболеваний. Между тем полноценно собранный анамнез, целенаправленное назначение лабораторно-инструментальных исследований, включающих колоноилеоскопию с биопсией и компьютерную энтерографию – КТ-энтерографию, позволяют своевременно распознать постлучевую энтеропатию [1, 9–11].

Клинический случай

Пациентка И., 65 лет, в феврале 2024 г. обратилась к гастроэнтерологу ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с жалобами на боли в околопупочной области, усиливающиеся после приема пищи, вздутие и урчание в животе, стул до 2–3 раз в день, кашицеобразный/жидкий, без видимых патологических примесей. Из анамнеза заболевания известно, что в феврале 2018 г. у больной обнаружен рак тела матки (РТМ) pT1bN0M0 IB стадии.

На I этапе лечения пациентке выполнены лапароскопическая экстирпация матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия.

На II этапе лечения проведена ЛТ по расщепленному курсу.

С 9 по 28 апреля 2018 г. выполнен I этап лечения: 3D-конформная дистанционная ЛТ на аппарате Elekta Synergy в режиме 1 раз в день, 5 раз в неделю, с использованием индивидуального фиксирующего устройства под визуальным контролем. Объем облучения: влагалище,

подвздошные лимфатические узлы, розовая очаговая доза (РОД) – 2,5 Гр, суммарная ОД (СОД) – 40 Гр (эквивалентно 44 Гр классического фракционирования).

С 8 по 18 мая 2018 г. проведен 2-й курс СОД (этап II): внутриволостная гамма-терапия на брахиотерапевтическом аппарате Multisours, 3 раза в неделю через день, кольпостат диаметром 2,0 см вдоль влагалища с РОД 5 Гр на глубину 0,5 см от СО, 3 раза в неделю, до СОД 15 Гр, 8 позиций с шагом 1,0 см. Овоиды диаметром 2,0 см, положение 1,0–0–1,0 к культе влагалища, с РОД 5 Гр на глубину 1 см до СОД 10 Гр.

Пациентка перенесла ЛТ удовлетворительно. Клинически значимые острые лучевые реакции отсутствовали. Находилась под динамическим наблюдением у онколога в центре амбулаторной онкологической помощи. Данные, подтверждающие рецидив и прогрессирование рецидива РТМ, отсутствуют. Спустя 5 лет, в 2023 г., больная снята с диспансерного наблюдения у онколога.

Через год после окончания ЛТ у пациентки стали появляться боли в околопупочной области, урчание и вздутие живота. Неоднократно обращалась к терапевту и гастроэнтерологу в поликлинику по месту жительства. Врачи объясняли клиническую картину проявлением спаечной болезни брюшной полости. Пациентка соблюдала щадящую диету, принимала спазмолитические препараты, кишечные антисептики, полиферментные препараты, не содержащие желчных кислот. Тем не менее состояние больной прогрессивно ухудшалось, боли в животе становились сильнее, периодически появлялись тошнота и рвота. За год похудела на 10 кг. Дважды лечилась в хирургических стационарах с клиническими проявлениями тонкокишечной непроходимости, которые разрешались консервативно.

В июле 2023 г. пациентке выполнена КТ-энтерография, по результатам которой в МТ обнаружены плотно расположенные петли дистальных отделов подвздошной кишки, а также сегмент ТК с суженным просветом до 1–2 мм, протяженностью до 4 см. Кишечная стенка не утолщена. Рецидива РТМ не обнаружено. Выявленные изменения расценены в рамках послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. Продолжена консервативная терапия спазмолитическими препаратами. Несмотря на проводимое лечение, у пациентки сохранялись описанные жалобы. 14 февраля 2024 г. гастроэнтерологом частного медицинского центра принято решение провести ей видеокапсульную эндоскопию ТК. Общее время работы капсулы составило 14 ч 43 мин. Выход капсулы в



Рис. 1. КТ брюшной полости. Постлучевая стриктура тощей кишки.

Fig. 1. Abdominal CT scan. Post-radiation stricture of the jejunum.



Рис. 2. КТ брюшной полости. Видеокапсула в просвете тощей кишки.

Fig. 2. Abdominal CT scan. Video capsule in the lumen of the jejunum.

двенадцатиперстную кишку отмечен на 35-й минуте 35-й секунде, выхода в толстую кишку не произошло. Доступная осмотру СО желудка без особенностей. Перистальтика ТК снижена, складчатость выражена обычно. СО проксимальной и средней трети тощей кишки розовая, ворсинки выражены обычно. Начиная с дистальной трети тощей кишки и на всем протяжении осмотренной подвздошной кишки (с 3 ч 16 мин 53 с) видны множественные изъязвления линейной и звездчатой формы диаметром 5–15 мм, на разной стадии эпителизации (от активной стадии до стадии рубца). Дно изъязвлений покрыто фибрином, без признаков кровотечения. Просвет кишки в зоне изъязвлений сужен, что затрудняет пассаж капсулы по ТК. СО на данном участке гиперемирована и отечна. Эндоскопические изменения СО объяснены ишемическим генезом, консервативная терапия продолжена в прежнем объеме. Проводимое медикаментозное лечение не оказывало эффекта, и больная обратилась за помощью к колопроктологу ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При объективном осмотре пациентка нормостенического телосложения. Кожные покровы бледные. На передней брюшной стенке в околопупочной и подвздошных областях обнаружены послеоперационные рубцы диаметром до 2,0 см без признаков воспаления. При пальпации живот безболезненный. Шум плеска не определялся. Печень и селезенка не увеличены.



Рис. 3. Резецированный участок ТК со стриктурой.

Fig. 3. Resected jejunum section with stricture.

В клиническом и биохимическом анализах крови показатели в рамках референсных значений.

С целью исключения рецидива РТМ пациентке выполнены КТ органов грудной, брюшной полостей и МТ с контрастированием, колоноилеоскопия. В прямой кишке выявлены единичные телеангиоэктазии – проявления постлучевого проктита. По данным КТ во всех отделах визуализирована ТК. Рельеф ее СО сохранен. В МТ в средних петлях ТК визуализирован сегмент с суженным просветом до 1–2 мм, протяженностью до 40 мм, с циркулярно утолщенными до 5 мм стенками (**рис. 1**).

Отмечено некоторое повышение накопления контрастного препарата стенками кишки на этом уровне. Проксимальнее описанной зоны определено инородное тело плотностью 14000 HU – видеокапсула (**рис. 2**).

В остальных отделах кишечная стенка не утолщена (до 2–2,5 мм). Участков локального утолщения, зон ригидности и патологической васкуляризации не обнаружено. Брыжейка ТК не изменена. Сосудистый рисунок ее типичный. Атеросклеротического поражения аорты и артерий, кровоснабжающих органы брюшной полости, не выявлено, что исключало первичный генез ишемических изменений в стенке ТК.

В отношении пациентки проведен мультидисциплинарный консилиум в составе гастроэнтеролога, колоректальных хирургов и эндоскопистов. Клинико-рентгенологическая картина расценена как позднее лучевое повреждение тощей кишки с формированием стриктуры. Принято решение о ХЛ. 12 августа 2024 г. выполнена лапароскопическая резекция тощей кишки с формированием изоперистальтического тонко-тонкокишечного анастомоза «бок в бок». Спаечного процесса в брюшной полости не обнаружено. Петли тощей кишки располагались в полости МТ. На расстоянии 100 см от илеоцекального перехода в ТК определен участок стриктуры протяженностью 2,5–3,0 см, серозная оболочка в данном месте умеренно гиперемирована.

Проведено макроскопическое исследование операционного препарата – резецированного участка ТК длиной 25 см, на расстоянии 7 см от ближнего и 16 см от дальнего края, определен участок стеноза кишки на протяжении 1,5 см. Проксимальнее стриктуры в просвете кишки обнаружен инородный предмет – видеокапсула (**рис. 3, 4**).

Проведено микроскопическое исследование операционного препарата. Обнаружены фрагменты стенки ТК с язвенным дефектом глубиной до подслизистой основы, занимающим около 50% окружности СО. Дно дефекта представлено фибрино-склеротической тканью со зрелой грануляционной тканью, наложениями фибрина и гранулоцитов по поверхности. СО в краях дефекта с очагами псевдопилоори-

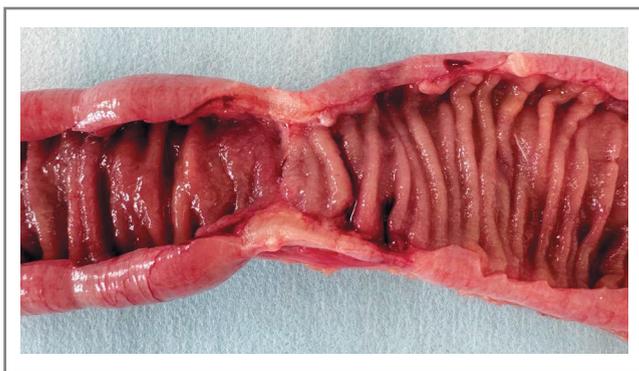


Рис. 4. Макропрепарат. Область стриктуры ТК.
Fig. 4. Gross specimen. Jejunum stricture zone.

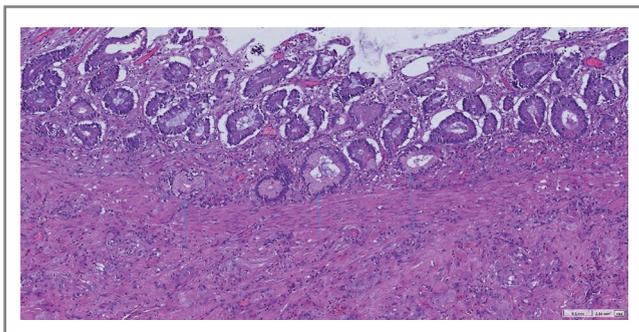


Рис. 5. Микроскопические изменения в стенке резецированной ТК. Псевдопилорическая метаплазия в краях язвенных дефектов ТК на фоне хронического воспаления.

Fig. 5. Microscopic changes in the wall of the resected jejunum. Pseudopyloric metaplasia in the edges of ulcerative defects of the jejunum with chronic inflammation.

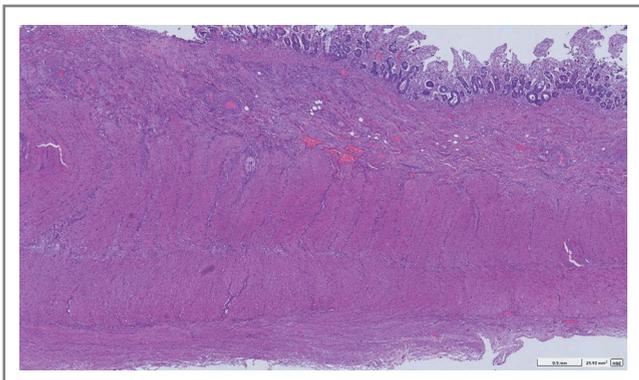


Рис. 6. Микроскопические изменения в стенке резецированной ТК. Фиброзно-склеротические изменения распространяются сквозь мышечный слой в субсерозный (признак формирования стриктуры).

Fig. 6. Microscopic changes in the wall of the resected jejunum. Fibrosclerotic changes extend through the muscle layer into the subserosa (a sign of stricture formation).

ческой метаплазии. Артерии и артериолы в дне дефекта с очагами гиалиноза. Мышечный слой стенки и серозная оболочка типичного морфологического строения. В жировой клетчатке брыжейки обнаружен лимфоузел с реактивными изменениями.

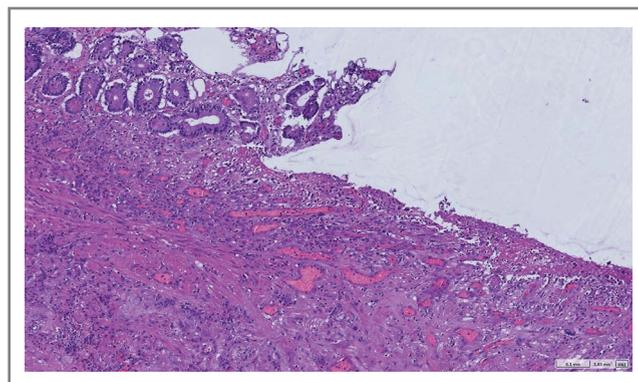


Рис. 7. Микроскопические изменения в стенке резецированной ТК. Псевдопилорическая метаплазия в краях язвенных дефектов ТК на фоне хронического воспаления.

Fig. 7. Microscopic changes in the wall of the resected jejunum. Pseudopyloric metaplasia in the edges of ulcerative defects of the jejunum with chronic inflammation.

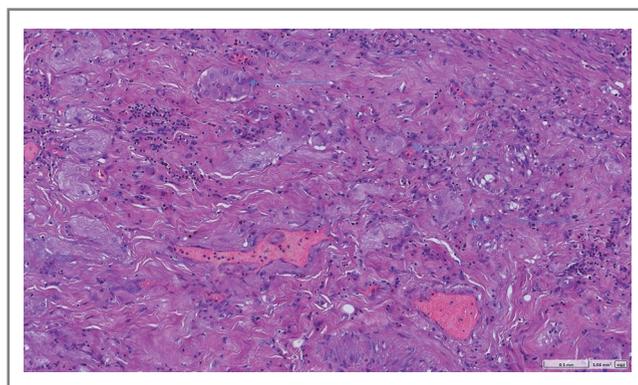


Рис. 8. Микроскопические изменения в стенке резецированной ТК. Гиперплазия стволиков нервного (Мейсснера) сплетения подслизистой основы ТК (встречается в дне хронических язвенных дефектов).

Fig. 8. Microscopic changes in the wall of the resected jejunum. Hyperplasia of the trunks of the Meissner's plexus of the submucous layer of the jejunum (observed in the bottom of chronic ulcerative defects).

Заключение. Микроскопическая картина характерна для хронической язвы ТК с активным воспалением, началом формирования фиброзной стриктуры (рис. 5–8).

При контрольном обследовании через 3 мес после ХЛ отмечено значительное улучшение состояния пациентки, боли в животе полностью прошли. Больная расширила рацион питания, прибавка в весе составила 4 кг.

Заключение

Диагностировать поздние лучевые повреждения кишечника может быть трудно из-за неспецифичности клинических проявлений, морфологических критериев и небольшой встречаемости в общей популяции.

Отсутствие специальных знаний о постлучевой энтеропатии у терапевтов, гастроэнтерологов и хирургов приводит к диагностическим ошибкам и позднему обнаружению жизнеугрожающих состояний у данной категории пациентов.

Своевременная диагностика, понимание патогенеза и разработка новых методов консервативного лечения позд-

них постлучевых повреждений кишечника позволят улучшить результаты лечения пациентов, перенесших онкологические заболевания.

Таким образом, увеличение продолжительности жизни больных с ЗО тазовой локализации за счет применения современных методов комбинированного лечения и ЛТ диктует необходимость углубленного изучения лучевых повреждений 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. 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

ЗО – злокачественная опухоль

КТ – компьютерная томография

КТ-энтерография – компьютерная энтерография

ЛТ – лучевая терапия

МТ – малый таз

РОД – разовая очаговая доза

РТМ – рак тела матки

СО – слизистая оболочка

СОД – суммарная очаговая доза

ТК – тонкая кишка

ХЛ – хирургическое лечение

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jian W, Danhua Y, Lei Z, Yuhua H. Chronic intestinal radioactive damnification surgery expert consensus (2019 edition). *Chin J Pract Surg.* 2019;33(4):307-11.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2023 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
- Kim TG, Park B, Song YG, et al. Patient-related risk factors for late rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: a single-center retrospective study. *Radiat Oncol.* 2022;17(1):30. DOI:10.1186/s13014-022-01998-4
- Spampinato S, Jensen NBK, Pötter R, et al. Severity and Persistency of Late Gastrointestinal Morbidity in Locally Advanced Cervical Cancer: Lessons Learned From EMBRACE-I and Implications for the Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(3):681-93. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.09.055
- Гришина Е.А., Леонтьев А.В., Шишин К.В., Данилов М.А. Методы лечения пациентов с хроническим лучевым проктитом при помощи эндоскопических технологий. *Хирургическая практика.* 2023;8(3):6-18 [Grishina EA, Leontev AV, Shishin KV, Danilov MA. Methods of endoscopic treatment of chronic radiation proctitis. *Surgical Practice (Russia).* 2023;8(3):6-18 (in Russian)]. DOI:10.38181/2223-2427-2023-3-1
- Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., и др. Эндоскопические инъекции аутоплазмы, богатой тромбоцитами, в лечении постлучевых язв прямой кишки. *Колонпроктология.* 2023;22(3):85-93 [Leontev AV, Grishina EA, Danilov MA, et al. Endoscopic injections of autoplasm rich in platelets in the treatment of postradiation ulcers of the rectum. *Kolonproktologia.* 2023;22(3):85-93 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-85-93
- Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., и др. Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита. *Вестник современной клинической медицины.* 2023;16(3):42-7 [Leontiev AV, Grishina EA, Danilov MA, et al. Application of autological microfragmented adipose tissue in the treatment of post-radiation ulcerative proctitis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023;16(3):42-7 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(3).42-7
- Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Шишин К.В., и др. Применение эндоскопической радиочастотной абляции в лечении хронического лучевого проктита: опыт МКНЦ им. А.С. Логинова. *Эндоскопическая хирургия.* 2022;28(1):20-5 [Leontiev AV, Grishina EA, Shishin KV, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for chronic radiation proctitis treatment: Loginov Moscow Clinical Scientific Center experience. *Endoscopic Surgery.* 2022;28(1):20-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20222801120
- Jiang NH, Li XF, Wang JL. Relationship between chronic radiation enteritis of cervical cancer and gut microbiota. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;55(4):619-24 (in Chinese). DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2023.04.008
- Loge L, Florescu C, Alves A, Menahem B. Radiation enteritis: Diagnostic and therapeutic issues. *J Visc Surg.* 2020;157(6):475-85. DOI:10.1016/j.jvisurg.2020.08.012
- Парфенов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):4-12 [Parfenov AI. Current approaches to the diagnosis and treatment for enteropathies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(2):4-12 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2024



Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов при воспалительных заболеваниях кишечника

Г.В. Лукина^{1,2}, О.В. Князев³, Е.А. Белоусова³, Д.И. Абдулганиева⁴, Е.Н. Александрова¹, И.Г. Бакулин⁵, О.Ю. Барышева⁶, М.А. Борисова¹, Б.А. Выкова⁷, А.А. Годзенко⁸, И.В. Губонина⁹, Т.В. Дубинина², Т.Н. Жигалова¹⁰, Е.В. Жиляев^{8,11,12}, А.В. Каграманова¹, Т.В. Коротаева², А.В. Кузин⁸, М.А. Ливзан¹³, А.М. Лида², В.И. Мазуров¹⁴, Е.Л. Насонов², А.А. Новиков^{1,12}, М.Ф. Осипенко¹⁵, А.И. Парфенов¹, Л.В. Тарасова^{16,17}, О.В. Хлынова¹⁸, М.В. Шапина⁷, О.Б. Шукина¹⁹, Ш.Ф. Эрдес², А.А. Яковлев²⁰

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹Многопрофильная клиника «Скандинавия» (ООО «АВА-ПЕТЕР»), Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ГУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия;

¹²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

¹⁷БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹⁸ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

¹⁹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²⁰ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов (СПА) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) подготовлен по инициативе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения сочетанных иммуновоспалительных заболеваний (СПА и ВЗК). Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов и ревматологов. Рабочей группой проанализированы отечественные и иностранные публикации, посвященные проблеме курации пациентов со СПА и ВЗК. Сформулировано 17 положений и 2 алгоритма лечения. Положения 1–3 отражают основополагающие принципы ведения пациентов со СПА и ВЗК. Далее изложены принципы ранней диагностики СПА и ВЗК, в том числе и диагностики осложнений терапии. Одиннадцать положений посвящены современным методам лечения пациентов, на основании которых разработаны 2 алгоритма лечения. Положения консенсуса были представлены на рассмотрение экспертного совета, внесены правки, после чего состоялось онлайн-голосование. В данной работе представлены актуальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению пациентов со СПА и ВЗК.

Ключевые слова: консенсус, воспалительные заболевания кишечника, спондилоартрит, лечение, диагностика

Для цитирования: Лукина Г.В., Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Александрова Е.Н., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю., Борисова М.А., Выкова Б.А., Годзенко А.А., Губонина И.В., Дубинина Т.В., Жигалова Т.Н., Жиляев Е.В., Каграманова А.В., Коротаева Т.В., Кузин А.В., Ливзан М.А., Лида А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л., Новиков А.А., Осипенко М.Ф., Парфенов А.И., Тарасова Л.В., Хлынова О.В., Шапина М.В., Шукина О.Б., Эрдес Ш.Ф., Яковлев А.А. Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапевтический архив. 2025;97(2):198–213.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203117

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: oleg7@bk.ru

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

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Galina V. Lukina. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», гл. гастроэнтеролог Московской области

Elena A. Belousova. ORCID: 0000-0003-4523-3337

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, проф., врач-терапевт высшей категории, гл. терапевт Минздрава Республики Татарстан

Diana I. Abdulganieva. ORCID: 0000-0001-7069-2725

Russian Cross-disciplinary Consensus on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases

Galina V. Lukina^{1,2}, Oleg V. Knyazev³, Elena A. Belousova³, Diana I. Abdulganieva⁴, Elena N. Aleksandrova¹, Igor G. Bakulin⁵, Olga Iu. Barysheva⁶, Maria A. Borisova¹, Bella A. Vyko⁷, Alla A. Godzenko⁸, Irina V. Gubonina⁹, Tatiana V. Dubinina², Tatiana N. Zhigalova¹⁰, Evgeny V. Zhilyaev^{8,11,12}, Anna V. Kagramanova¹, Tatiana V. Korotaeva², Alexander V. Kuzin⁸, Maria A. Livzan¹³, Aleksander M. Lila², Vadim I. Mazurov¹⁴, Evgeny L. Nasonov², Alexander A. Novikov^{1,12}, Marina F. Osipenko¹⁵, Asfold I. Parfenov¹, Larisa V. Tarasova^{16,17}, Olga V. Khlynova¹⁸, Marina V. Shapina⁷, Oksana B. Shchukina¹⁹, Shandor F. Erdes², Aleksei A. Iakovlev²⁰

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

⁵Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia;

⁷Ryzikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia;

⁸Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁹Scandinavia Multidisciplinary Clinic (AVA-PETER LLC), Saint Petersburg, Russia;

¹⁰City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russia;

¹¹European Medical Center JSC, Moscow, Russia;

¹²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

¹³Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

¹⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

¹⁶Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

¹⁷Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia;

¹⁸Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

¹⁹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²⁰Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The Russian Cross-disciplinary Consensus on the diagnostic and treatment of spondyloarthritis (SpA) in inflammatory bowel diseases (IBD) was prepared on the initiative of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, using the Delphic system. Its purpose was to consolidate the opinions of experts on the most actual issues of diagnosis and treatment of concomitant immuno-inflammatory diseases (SpA and IBD). An interdisciplinary approach is provided by the participation of leading gastroenterologists and rheumatologists. The working group analyzed domestic and foreign publications on the problem of cure of patients with SpA and IBD. There have been 17 statements and 2 treatment algorithms formulated. Statements 1–3 reflect the fundamental principles of management of patients with SpA and IBD. The principles of early diagnosis of SpA and IBD, including the diagnosis of complications of therapy, are described below. Eleven statements are devoted to current methods of treatment, on the basis of which 2 treatment algorithms have been developed. The statements of the Consensus were submitted to the Expert Council for consideration, edits were made, after which an online vote took place. This paper presents current recommendations for the management, diagnosis and treatment of patients with SpA and IBD.

Keywords: consensus, inflammatory bowel diseases, spondyloarthritis, treatment, diagnostics

For citation: Lukina GV, Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, Aleksandrova EN, Bakulin IG, Barysheva OIu, Borisova MA, Vyko BA, Godzenko AA, Gubonina IV, Dubinina TV, Zhigalova TN, Zhilyaev EV, Kagramanova AV, Korotaeva TV, Kuzin AV, Livzan MA, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Novikov AA, Osipenko MF, Parfenov AI, Tarasova LV, Khlynova OV, Shapina MV, Shchukina OB, Erdes SF, Iakovlev AA. Russian Cross-disciplinary Consensus on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):198–213. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203117

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические иммуновоспалительные заболевания, которые подразделяются на 2 основных субтипа: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1].

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограни-

Информация об авторах / Information about the authors

Александрова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. лаб. клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Elena N. Aleksandrova. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. преподавания внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

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

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии, зав. отд-нием гастроэнтерологии и нефрологии ГБУЗ РК «РБ им. В.А. Баранова», гл. гастроэнтеролог Республики Карелия

Olga Iu. Barysheva. ORCID: 0000-0001-6317-1243

чивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

БК – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев БК распространяется на илеоцекальный отдел кишечника. БК, в отличие от ЯК, не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами.

Внекишечные проявления (ВКП) часто встречаются у пациентов с ВЗК и могут поражать различные органы и системы. По данным разных авторов, ВКП встречаются в 20–35% случаев ВЗК и обычно сопровождают тяжелые формы болезни [2]. ВКП ВЗК – любая воспалительная па-

тология у пациента с ВЗК, локализуемая вне кишечника, патогенез которой либо зависит от распространения/локализации иммунных реакций кишечника, либо является независимым воспалительным процессом, течение которого ухудшается на фоне ВЗК или имеет общую с ВЗК генетическую предрасположенность [3].

Системные проявления ВЗК, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

Информация об авторах / Information about the authors

Борисова Мария Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Maria A. Borisova. ORCID: 0000-0002-3674-8518

Выкова Элла Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

Bella A. Vykova. ORCID: 0000-0003-1697-4670

Голзенко Алла Александровна – д-р мед. наук, доц. по специальности «ревматология», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Alla A. Godzenko. ORCID: 0000-0002-5493-6045

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд. многопрофильной клиники «Скандинавия»

Irina V. Gubonina. ORCID: 0000-0002-6302-7767

Дубинина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. аксиального спондилоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Tatiana V. Dubinina. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Жигалова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, рук. Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника ГУЗ «ГКБ №31»

Tatiana N. Zhigalova. ORCID: 0009-0001-7600-541X

Жилев Евгений Валерьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по лечебной работе АО «Европейский медицинский центр», проф. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОВ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Evgeny V. Zhilyaev. ORCID: 0000-0002-9443-1164

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, нач. отд. спондилоартритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Tatiana V. Korotaeva. ORCID: 0000-0003-0579-1131

Кузин Александр Васильевич – канд. мед. наук, доц. по специальности «ревматология», доц. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Alexander V. Kuzin. ORCID: 0000-0002-1262-932X

Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Maria A. Livzan. ORCID: 0000-0002-6581-7017

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, гл. науч. консультант, дир. НИИ ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», гл. внештат. специалист-ревматолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Своевременная диагностика ВКП у больных ВЗК остается актуальной проблемой современной медицины [4].

Частота встречаемости спондилоартритов (СПА) у пациентов с ВЗК составляет от 6 до 46% случаев [5].

СПА – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [6–8]. К общим клиническим особенностям СПА относятся следующие:

- воспалительная боль в спине (хроническая боль в спине длительностью более 3 мес в сочетании как минимум с 4 следующими критериями: начало – в возрасте младше 40 лет, постепенное начало, улучшение после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль с улучшением при пробуждении) [9, 10];
- артрит – воспаление сустава, сопровождающееся синовитом, болью, повышением локальной температуры и ограничением его функции [11];
- дактилит (син.: воспаление пальца) – возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов, клинически проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца, нередко с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная «сосискообразная» деформация пальца [11, 12];
- энтезит – воспаление места прикрепления к кости сухожилия, связки или суставной капсулы [6, 8, 11];

- поражение кожи (преимущественно псориаз);
- поражение глаз (uveит);
- ВЗК.

Общие рентгенологические особенности СПА:acroилит (СИ) по данным рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ), спондилит по данным МРТ, пролиферация костной ткани в области суставов и энтезисов.

СИ – воспаление крестцово-подвздошных суставов (КПС), подтвержденное рентгенологически согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям или по результатам МРТ (активные воспалительные изменения в КПС с достоверным отеком костного мозга – остеоитом) согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международного общества по изучению спондилоартритов) [6, 8].

Спондилит – выявление зон отека костного мозга в теле и углах тел позвонков (переднем и заднем) по результатам МРТ согласно критериям ASAS [13–15].

В соответствии с концепцией СПА заболевания этой группы подразделяются на преимущественно аксиальные СПА (аксСПА) и преимущественно периферические СПА (пСПА). АксСПА характеризуются преобладанием поражения осевого скелета – позвоночника, КПС, а также тазобедренных и суставов передней грудной стенки. К аксСПА относятся анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) [6, 8].

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением

Информация об авторах / Information about the authors

Новиков Александр Александрович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», доц. каф. клинической лабораторной диагностики фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ

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

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской и госпитальной терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», зав. гастроэнтерологическим отд-нием БУ ЧР РКБ, зав. Республиканским гастроэнтерологическим центром Чувашии

Хлынова Ольга Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера»

Шапина Марина Владимировна – канд. мед. наук, рук. отд. по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

Шукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Эрдес Шандор Федорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Яковлев Алексей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ, зав. гастроэнтерологическим отд-нием клиники ФГБОУ ВО РостГМУ

Alexander A. Novikov. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Marina F. Osipenko. ORCID: 0000-0002-5156-2842

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

Larisa V. Tarasova. ORCID: 0000-0003-1496-0689

Olga V. Khlynova. ORCID: 0000-0003-4860-0112

Marina V. Shapina. ORCID: 0000-0003-1172-6221

Oksana B. Shchukina. ORCID: 0000-0001-8402-0743

Shandor F. Erdes. ORCID: 0000-0003-3195-5187

Aleksei A. Iakovlev. ORCID: 0000-0003-1697-8989

в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [6, 8]. АС встречается у 5–10% пациентов с ВЗК [16].

пСпА характеризуются преобладанием поражения периферических суставов. К ним относятся псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), СпА при ВЗК [6, 8].

ПсА – хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом.

СпА, ассоциированный с ВЗК, – хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с БК или ЯК [6, 8].

РеА – воспалительное негнойное заболевание суставов, энтезисов, позвоночника, хронологически связанное с острой урогенитальной или кишечной инфекциями. Хронологическая связь с инфекцией подтверждается развитием артрита спустя 1–6 нед после клинических проявлений урогенитальной или кишечной инфекций. Триггерными инфекционными факторами РеА следует считать *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* [6, 8].

Стоит отметить, что у пациентов с ВЗК могут встречаться и другие ревматологические заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит (РА), диффузный идиопатический гиперостоз скелета (болезнь Форестье), клинические проявления которых могут напоминать СпА. Кроме того, некоторые неврологические заболевания также обладают сходной клинической картиной [9, 11].

Поражение скелетно-мышечной системы у пациентов с ВЗК значительно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и затрудняет ведение таких больных [17]. Вследствие этого ведение данной категории пациентов требует мультидисциплинарного подхода.

Цель – создание Российского междисциплинарного консенсуса по диагностике и лечению поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА) при ВЗК. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, ревматологов и иммунологов. Консенсус позволил обобщить современное состояние этих проблем, а также наиболее обоснованные пути их решения.

Материалы и методы

Рабочей группой проведены анализ и поиск литературы в базах данных MEDLINE, Cochrane Library, SCOPUS, PubMed и e-Library с использованием ключевых слов на английском и русском языках соответственно: «воспалительные заболевания кишечника», «болезнь Крона», «язвенный колит», «периферический спондилоартрит», «аксиальный спондилоартрит», «биологическая терапия», «внекишечные проявления», "inflammatory bowel diseases", "Crohn disease", "ulcerative colitis", "peripheral spondyloarthritis", "axial spondyloarthritis", "biological treatment", "extraintestinal manifestations". Кроме того, были также изучены ссылки на исследования, соответствующие теме, и проведен ручной поиск в пристатейных списках литературы по потенциально подходящим публикациям. В итоге в консенсус включены рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и систематические обзоры, российские и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению ВЗК и ревматологических заболеваний. В итоговую выборку вошло 138 работ, опубликованных с 2000 по 2024 г.

Положения для голосования с литературными справками объединены в общий документ, который вновь разослан всем экспертам консенсуса для ознакомления и внесения правок перед итоговым электронным онлайн-голосованием.

Таблица 1. Основопологающие принципы ведения пациентов с ВЗК и СпА

Table 1. Fundamental principles of management of patients with inflammatory bowel disease (IBD) and spondyloarthritis (SpA)

| № | Положение | Уровень достигнутого соглашения |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1.1 | Всем пациентам с установленным диагнозом ВЗК и ревматологическим заболеванием необходимо совместное наблюдение врача-гастроэнтеролога и врача-ревматолога | A «+» 86,7%; A 13,3%; A «-» 0%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% |
| 1.2 | В случае превалирующей активности СпА над ВЗК обязательными являются консультация и наблюдение врача-ревматолога с учетом имеющегося ВЗК | A «+» 73,3%; A 26,7%; A «-» 0%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% |
| 1.3 | В случае превалирующей активности ВЗК ведение пациента осуществляется врачом-гастроэнтерологом с учетом имеющегося СпА с участием врача-ревматолога | A «+» 76,7%; A 23,3%; A «-» 0%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% |

Голосование проведено на онлайн-платформе в феврале 2024 г. согласно Дельфийской системе с использованием 6-балльной шкалы Ликерта, согласно которой «1» означало «полностью согласен» (A«+»), «2» – «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3» – «согласен со значительными замечаниями» (A«-»), «4» – «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D«-»), «5» – «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» – «категорически не согласен» (D«+»). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A«+»; A; A«-») более 2/3 экспертов (свыше 67%) [18].

Итоги работы и результаты голосования представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению СпА при ВЗК, организованной в рамках 50-й юбилейной научной сессии ЦНИИГ «Консенсус – основа клинических рекомендаций» (Москва, 1 марта 2024 г.). Итоговый документ сформулирован с учетом всех замечаний и единогласно одобрен членами экспертного совета.

Результаты

1. Основопологающие принципы ведения пациентов с ВЗК и СпА

Коллективом авторов сформулированы основополагающие принципы ведения пациентов с ВЗК и СпА (табл. 1). В первую очередь данные положения отражают междисциплинарный подход к лечению таких больных. Реализация этих принципов на практике позволит улучшить качество ведения пациентов, имеющих сочетанную патологию ВЗК и СпА, и, как следствие, значительно повысит КЖ и исходы заболеваний. Сформулированы 3 основополагающих принципа.

1.1. Всем пациентам с установленным диагнозом ВЗК и ревматологическим заболеванием необходимо совместное наблюдение врача-гастроэнтеролога и врача-ревматолога.

Таблица 2. Положения по диагностике СпА и раннему выявлению остеопороза**Table 2. Statements on the diagnosis of SpA and early detection of osteoporosis**

| № | Положение | Уровень достигнутого соглашения |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 2.1 | Всем пациентам с установленным диагнозом ВЗК при наличии скелетно-мышечных проявлений, таких как воспалительные боли в спине, спондилит, энтезит, дактилит, периферический артрит, необходима консультация врача-ревматолога | A «+» 83,3%; A 13,3%; A «-» 3,4%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% |
| 2.2 | Пациентам с ВЗК, которые имеют риск развития остеопороза, рекомендовано проведение рентгеновской денситометрии | A «+» 56,7%; A 32,9%; A «-» 10,4%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% |

ВКП развиваются достаточно часто у пациентов с ВЗК, их частота варьирует от 6 до 46% случаев [16, 19, 20]. Более 1/2 пациентов с ВЗК сталкиваются с развитием ВКП в течение жизни. ВКП носят системный характер и поражают различные органы и системы (кожу, глаза, гепатобилиарную систему и др.). Среди них наиболее часто встречается поражение скелетно-мышечной системы, включая акСпА и пСпА [21]. Вариабельность течения СпА, расхождения в принципах назначения терапии СпА и ВЗК, обуславливают трудности в курации данной категории больных и требуют совместного наблюдения как врача-ревматолога, так и врача-гастроэнтеролога [20–22].

1.2. В случае превалирующей активности СпА над ВЗК обязательными являются консультация и наблюдение врача-ревматолога с учетом имеющегося ВЗК.

Наличие симптомов активности СпА у пациентов с ВЗК требует консультации врача-ревматолога, поскольку многообразие клинических проявлений и их непостоянство на всем протяжении заболевания создают проблемы не только при установлении диагноза, но и при выборе способа лечения [23, 24].

Целью терапии СпА является снижение активности заболевания, облегчение симптомов, сохранение подвижности позвоночника, приводящие к улучшению КЖ больных. При отсутствии адекватной терапии СпА сохранение активности заболевания приводит к появлению синдесмофитов, нарушению функции позвоночника и ухудшению КЖ пациентов [25–27], поэтому регулярная оценка активности заболевания врачом-ревматологом, междисциплинарная оценка и своевременная коррекция терапии СпА являются неотъемлемой частью ведения данной категории больных [23–25, 28, 29].

1.3. В случае превалирующей активности ВЗК ведение пациента осуществляется врачом-гастроэнтерологом с учетом имеющегося СпА с участием врача-ревматолога.

При сочетанной иммуновоспалительной патологии необходимо взаимодействие врача-гастроэнтеролога и врача-ревматолога согласно алгоритму диагностики и выбора схемы и режима лечения [30]. Лечение БК и ЯК проводится в соответствии со стратегией «Тreat-to-target (T2T)», направленной на достижение долгосрочного эффекта лечения, профилактику осложнений, уменьшение частоты госпитализаций,

снижение риска операций, сокращение риска возникновения колоректального рака при ЯК, улучшение КЖ и снижение частоты инвалидизации у пациентов с хроническими заболеваниями [31, 32]. В случае превалирования активности ВЗК над СпА необходимо ведение пациента и назначение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)/иммуносупрессорами в соответствии с рекомендациями Ассоциации колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциации [33].

2. Диагностика

Развитие ВЗК нередко предшествует дебюту СпА [34, 35], пациенты с ВЗК также имеют высокий риск развития остеопороза и переломов позвоночника. С целью улучшения ранней диагностики СпА и остеопороза у пациентов с ВЗК коллективом авторов сформулированы 2 диагностических положения (табл. 2).

2.1. Всем пациентам с установленным диагнозом ВЗК при наличии скелетно-мышечных проявлений, таких как воспалительные боли в спине, спондилит, энтезит, дактилит, периферический артрит, необходима консультация врача-ревматолога.

Ревматологические проявления, в первую очередь поражения ОДА, занимают среди ВКП при ВЗК лидирующее место [21, 36–38]. При сопоставлении хронологии возникновения ВЗК и поражения суставов выявлено, что у большинства пациентов вначале отмечался дебют ЯК или БК, а позднее присоединялось поражение ОДА [21, 39, 40], реже наблюдалось их одновременное развитие [35]. Дебют суставного синдрома до появления развернутой картины ВЗК отмечается значительно реже [41]. При ВЗК наиболее распространенными являются СпА [5].

Раннее выявление СпА у пациентов с ВЗК – важная задача, так как хроническое прогрессирующее течение СпА приводит к инвалидизации и значительному снижению КЖ пациентов [21, 38]. Диагностика СпА проводится согласно классификации международного общества по оценке спондилоартритов ASAS [2, 39].

Диагноз акСпА основывается на клинической картине (боли воспалительного ритма в позвоночнике), инструментальном обследовании (достоверный СИ по рентгенографии таза или МРТ), а также наличии HLA-B27 – человеческого лейкоцитарного антигена B27 [2, 39].

Диагноз пСпА основывается на выявлении характерных клинических признаков заболевания (артрита, энтезита, дактилита) в сочетании с другими клиническими (увеит), анамнестическими (ВЗК, псориаз, инфекция в анамнезе, семейный анамнез по СпА), инструментальными данными (достоверный СИ по рентгенографии или МРТ) и наличием гена HLA-B27 [2, 40].

Кроме того, у пациентов с ВЗК диагностируются и другие ревматологические заболевания [9, 11], например РА, клиническая картина которого может имитировать пСпА [42].

2.2. Пациентам с ВЗК, которые имеют высокий риск развития остеопороза, рекомендовано проведение рентгеновской денситометрии.

Снижение плотности костной ткани у пациентов с ВЗК – мультифакторный процесс, составляющими которого являются системное воспаление, частый прием глюкокортикоидов (ГК), низкий индекс массы тела, диагноз БК, курение, мальабсорбция витаминов D, K и кальция, нутритивный дефицит, низкая физическая активность и генетические факторы [43]. В ряде метаанализов продемонстрирована связь между остеопорозом и переломами у больных ВЗК, в одном из них показано, что риск переломов, ассоци-

ированных с остеопорозом, повышается на 32% у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой [44]. В одном из когортных исследований обнаружено, что частота возникновения остеопороза незначительно, но выше у пациентов с ЯК [45]. Риск переломов позвоночника и бедра выше в 2 и 3 раза соответственно [46, 47]. Таким образом, пациентам с ВЗК необходимо проведение рентгеновской денситометрии для выявления раннего остеопороза.

3. Лечение

Коллективные авторов сформулированы 11 положений, посвященных актуальным вопросам подбора терапии пациентам с ВЗК и СпА (табл. 3).

3.1. Применение **неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов** (нс-НПВП) не рекомендуется пациентам с ВЗК и СпА, даже в случае ремиссии ВЗК¹ вне зависимости от активности СпА².

НПВП реализуют терапевтический потенциал за счет ингибирования циклооксигеназы 1 и 2-го типа – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Путь ЦОГ-1 участвует в поддержании защиты слизистой оболочки ЖКТ, тогда как путь ЦОГ-2 более специфичен для воспаления. Ингибирование ЦОГ приводит к образованию простаноидов из арахидоновой кислоты [54]. Простаноиды состоят из простагландинов, тромбоксана и простаглицина и являются провоспалительными медиаторами. Таким образом, НПВП проявляют обезболивающее и противовоспалительное действие, что делает их высокоэффективными при лечении ревматологических симптомов и заболеваний [55–57].

Применение НПВП в ряде случаев ассоциируется с повреждением слизистой оболочки ЖКТ (развитие эрозий, язв, кровотечений, стриктур и перфорации кишечника) [58, 59].

Данные о возможности приема НПВП пациентами с ВЗК противоречивы. В ряде исследований показано, что прием НПВП ассоциировался с обострениями ВЗК [60–63]. Так, в исследовании К. Takeuchi и соавт. продемонстрировано, что прием нс-НПВП ассоциировался с обострением ВЗК в 17–28% случаев [60].

В то же время систематический обзор 18 исследований не выявил достоверной связи между приемом НПВП и обострением ВЗК [63]. Ограничением данного обзора являлись небольшие объемы выборки включенных исследований, а также их разнородность.

Таким образом, применение нс-НПВП не может быть однозначно рекомендовано пациентам вне зависимости от активности ВЗК. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

При необходимости назначения низких доз ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ВЗК и коморбидной патологией принимается решение врачебного консилиума с участием соответствующих специалистов (кардиолога, гематолога и др.).

3.2. Пациентам с неактивным ВЗК и активным СпА с поражением аксиального скелета и/или периферическими артритами может быть рекомендован прием селективных НПВП (с-НПВП) в режиме «по требованию» с целью купирования болевого синдрома.

ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками, а продукция изофермента стимулируется провоспалительными цитокинами и факторами роста [64]. Следовательно, селективное ингибирование ЦОГ-2 должно иметь хороший профиль безопасности для ЖКТ и не должно вызывать повреждения слизистой оболочки или обострения ВЗК [55].

Несколько исследований проведены для оценки безопасности приема с-НПВП (эторикокиба и целекоксиба) у пациентов с ВЗК. В Кокрановском обзоре, опубликованном в 2014 г., осуществлен анализ 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [65]. Авторы приходят к выводу о невозможности формулирования определенных выводов о безопасности применения с-НПВП у пациентов с ВЗК.

В исследовании W. Sandborn и соавт. включены 222 пациента с ремиссией ЯК, которые получали целекоксиб 200 мг или плацебо 2 раза в сутки в течение 14 дней. У 3% пациентов в группе целекоксиба наблюдалось обострение заболевания по сравнению с 4% – в группе плацебо ($p=0,719$). У 11% исследуемых лиц в каждой группе наблюдались нежелательные явления со стороны кишечника ($p>0,20$). Авторы делают вывод о том, что терапия целекоксибом в течение 14 дней приводит к увеличению частоты рецидивов у больных ЯК в стадии ремиссии [66].

Исследование Y. El Miedany и соавт. включало 146 пациентов с ВЗК: 76 пациентов основной группы (ЯК – 38, БК – 35) получали эторикокиб 60–120 мг в течение 3 мес, 70 пациентов контрольной группы (ЯК – 35, БК – 35) – плацебо. После 3 мес приема эторикокиба обострение ВЗК отмечалось у 10,53% пациентов по сравнению с 11,43% пациентов в контрольной группе. Достоверной разницы по шкале активности ВЗК между 2 группами не отмечалось [67].

В метаанализе D. Ribaldone и соавт., куда включено 7 исследований пациентов с ВЗК, получающих с-НПВП (в т.ч. рофекоксиб), делается вывод об относительной безопасности приема с-НПВП данной категорией больных [68].

По-видимому, назначение с-НПВП является достаточно безопасным для пациентов с ремиссией ВЗК [69]. Постоянный прием НПВП у пациентов с ВЗК нежелателен, рекомендуется прием «по требованию» [2, 55, 70].

3.3. При активном ВЗК необходим курсовой прием системных ГК сроком до 12 нед с целью купирования обострения воспаления в кишке вне зависимости от активности СпА. При активном течении СпА у пациента с ремиссией ВЗК рекомендовано локальное внутри- и околосуставное или системное применение ГК. Постоянный длительный прием ГК у пациентов с ВЗК и СпА не рекомендуется.

Назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) для купирования обострения ВЗК среднетяжелой степени с постепенным снижением дозы в течение 12 нед до отмены препарата осуществляется согласно Российским клиническим рекомендациям [33, 48, 71]. Суммарная продолжитель-

¹Активность ВЗК определяется гастроэнтерологом согласно национальным рекомендациям. Для оценки активности ЯК используется индекс Мейо, куда входят клинические, лабораторные и инструментальные параметры. Легкая атака (низкая активность) <5 баллов, среднетяжелая – 6–9 баллов, тяжелая атака (высокая активность) ≥10 баллов. Тяжесть текущего обострения БК оценивается по индексу Харви–Бредшоу. Ремиссия ≤4 балла, легкое обострение – 5–7 баллов, обострение средней тяжести – 8–16 баллов, тяжелое обострение ≥16 баллов [33, 48].

²Активность СпА определяется ревматологом согласно национальным рекомендациям. Для оценки активности СпА используются 2 индекса: BASDAI (Bath AS Disease Activity Index – Батский индекс активности АС) и ASDAS (AS Disease Activity Score – счет индекса активности АС). BASDAI представляет собой опросник, который содержит 6 вопросов. Данный опросник заполняется больным самостоятельно и отражает его субъективные ощущения. BASDAI≥4,0 соответствует высокой активности АС, а BASDAI<4,0 – низкой активности АС. ASDAS основан на комбинированной оценке субъективных ощущений пациента и лабораторных признаков воспаления (ASDAS-СОЭ – скорости оседания эритроцитов – и ASDAS-СРБ – С-реактивного белка). Индекс ASDAS≥2,1 соответствует высокой активности АС, а ASDAS<1,3 – низкой активности АС [25, 28, 29, 49–53].

Таблица 3. Положения по лечению сочетанного ВЗК и СпА

Table 3. Statements on the treatment of combined IBD and SpA

| № | Положение | Уровень достигнутого соглашения | Уровень доказательности |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 3.1 | Применение нс-НПВП не рекомендуется пациентам с ВЗК и СпА, даже в случае ремиссии ВЗК вне зависимости от активности СпА | A «+» 56,7%; A 30%; A «-» 13,3%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | C |
| 3.2 | Пациентам с неактивным ВЗК и активным СпА с поражением аксиального скелета и/или периферическими артритами может быть рекомендован прием с-НПВП в режиме «по требованию» с целью купирования болевого синдрома | A «+» 86,7%; A 10%; A «-» 3,3%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | C |
| 3.3 | При активном ВЗК необходим курсовой прием системных ГК сроком до 12 нед* с целью купирования обострения воспаления в кишке вне зависимости от активности СпА. При активном течении СпА у пациента с ремиссией ВЗК рекомендовано локальное внутри- и околоуставное или системное применение ГК**. Постоянный длительный прием ГК у пациентов с ВЗК и СпА не рекомендуется*** | A «+» 70%; A 20%; A «-» 6,7%; D «-» 3,3%; D 0%; D «+» 0% | *A **B ***D |
| 3.4 | Пациентам с активным ЯК и активным пСпА целесообразно назначение сульфасалазина в дозе 3–4 г/сут в качестве препарата 1-й линии* или комбинации месалазина 3–4 г/сут и метотрексата в дозе 15–20 мг/нед***. Допустимо назначение сульфасалазина в дозе 3–4 г/сут вместо месалазина**. Комбинация препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазина + месалазина) не рекомендуется*** | A «+» 66,7%; A 26,7%; A «-» 3,3%; D «-» 3,3%; D 0%; D «+» 0% | *A **B ***D |
| 3.5 | Пациентам с активным ЯК и активным СпА при неэффективности стандартной терапии рекомендовано присоединение ГИБП (инфликсимаба, адалимумаба, голimumаба) или ингибиторов Янус-киназ (упадацитиниба, тофацитиниба) по схеме согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциации | A «+» 60%; A 33,3%; A «-» 6,7%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | B |
| 3.6 | Пациентам с активной БК и активным СпА рекомендована инициация терапии ГИБП (инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пэголом) или ингибиторами Янус-киназ (упадацитинибом) по схеме согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российским клиническим рекомендациям ревматологов | A «+» 70%; A 26,7%; A «-» 3,3%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | B |
| 3.7 | Пациентам с неактивным ВЗК и активным акСпА в случае недостаточной эффективности или невозможности назначения с-НПВП необходимо назначение ГИБП или ингибиторов Янус-киназ по схеме согласно Российским клиническим рекомендациям ревматологов | A «+» 83,3%; A 10%; A «-» 6,7%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | A |
| 3.8 | Пациентам с неактивным ВЗК и активным пСпА в случае недостаточной эффективности базисной противовоспалительной терапии (сульфасалазином, метотрексатом) необходимо назначение ГИБП или ингибиторов Янус-киназ по схеме согласно Российским клиническим рекомендациям ревматологов | A «+» 80%; A 20%; A «-» 0%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | A |
| 3.9 | Пациентам с активным ВЗК и активным ПсА при наличии противопоказаний к применению иФНО- α следует отдать предпочтение препаратам следующих групп: ингибиторам ИЛ-12/23i (УСТ), ингибиторам Янус-киназ (упадацитинибу, тофацитинибу) | A «+» 90%; A 6,7%; A «-» 3,3%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | C |
| 3.10 | Пациентам с активным ЯК/БК в сочетании с активным СпА не рекомендовано назначение блокатора растворимого рецептора ФНО- α (этанерцепта) и блокаторов ИЛ-17 (нетакимаба, секукинумаба, иксекизумаба) | A «+» 96,7%; A 3,3%; A «-» 0%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | B |
| 3.11 | Пациентам с неактивным СпА и активным ВЗК при недостаточной эффективности терапии ГИБП и/или ингибиторами Янус-киназ можно рассмотреть вопрос об инициации комбинированной терапии ГИБП и ингибиторами Янус-киназ | A «+» 70%; A 26,7%; A «-» 3,3%; D «-» 0%; D 0%; D «+» 0% | D |

ность терапии ГК не должна превышать 12 нед, и ГК не могут применяться в качестве поддерживающей терапии [33, 48].

Пациентам с акСпА согласно рекомендациям ASAS-EULAR и Российским клиническим рекомендациям назначение системных ГК на длительный срок не рекомендуется [33, 48, 72]. Исключением является назначение системных ГК с предварительной пульс-терапией при увеите (в случае неэффективности локальной терапии), по-

дозрении на кардит (аортит, миокардит), лихорадке. Преднизолон (Метипред) используют у таких больных внутри в средних дозах (15–30 мг) в течение 2–4 нед, поскольку длительное лечение этими дозами часто ассоциируется с серьезными нежелательными явлениями [23, 73].

По результатам системного обзора и метаанализа, опубликованного в 2021 г., в который включено 14 исследований по системному применению ГК у пациентов со СпА,

показана высокая эффективность пульс-терапии ГК, а также хороший эффект высоких доз системных ГК при продолжительности приема не более 6 мес [74].

Локальное применение ГКС при пСПА может рассматриваться при артрите, энтезите. По данным метаанализа, в который включено 10 исследований (560 пациентов со СПА), использование локальной инъекционной терапии – эффективный способ лечения пСПА, количество нежелательных явлений при этом минимально [74]. Американским обществом ревматологов не рекомендуется введение ГК в область ахиллова сухожилия, надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы [52].

3.4. Пациентам с активным ЯК и активным пСПА целесообразно назначение сульфасалазина в дозе 3–4 г/сут в качестве препарата 1-й линии или комбинации месалазина 3–4 г/сут и метотрексата в дозе 15–20 мг/нед. Допустимо назначение сульфасалазина в дозе 3–4 г/сут вместо месалазина³.

Согласно рекомендациям ASAS-EULAR и Российским клиническим рекомендациям пациентам с аксСПА не рекомендован прием базисных противовоспалительных препаратов (сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида) в связи с их неэффективностью при осевом поражении [75–77]. В случае неэффективности НПВП у данной категории больных должна рассматриваться терапия ГИБП или Янус-киназами [9, 24, 25]. Исключение составляют пациенты с развитием увеита, в лечении которого сульфасалазин и метотрексат зарекомендовали себя как эффективные препараты [78–80].

В настоящий момент не опубликованы данные рандомизированных контролируемых исследований терапии сочетанной патологии ЯК и СПА с периферическими артритами. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют об эффективности применения сульфасалазина и метотрексата у пациентов с ЯК и активным СПА с периферическими артритами. Однако следует отметить, что данный вариант терапии может быть назначен именно при ВКП ЯК [81, 82]. Метотрексат не эффективен при поддерживающей терапии ЯК. Для лечения пСПА и ЯК сульфасалазин является оптимальным вариантом, так как одновременно влияет на оба заболевания [2, 72].

Если у пациента имеется сопутствующее ревматологическое заболевание (например, РА, ПСА), то выбор терапии должен определяться в зависимости от преобладания активности гастроэнтерологического или ревматологического заболевания и обязательно при активном взаимодействии ревматологов и гастроэнтерологов [82].

Согласно международным и национальным рекомендациям сульфасалазин – единственный одобренный препарат для лечения периферической формы АС [23, 24, 28, 29].

Данные о применении метотрексата при АС до настоящего времени остаются противоречивыми. Существует большое расхождение между теорией и практикой [77]. По данным Кокрановского метаанализа, метотрексат не подтвердил своей эффективности для лечения АС [76]. В то же время в других работах показано, что метотрексат влияет на уменьшение выраженности ночной боли в спине, снижает количество рецидивов артрита и увеита, значительно снижает уровень скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка, уменьшает потребность в НПВП [23]. Тем не менее, учитывая его доказанную эффективность у пациентов с ПСА и РА, метотрексат можно рассматривать в качестве лечения пациентов с пСПА при неэффективности сульфасалазина [72].

3.5. Пациентам с активным ЯК и активным СПА при неэффективности стандартной терапии рекомендовано присоединение ГИБП (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба) или ингибиторов Янус-киназы (упадацитиниба, тофацитиниба) по схеме согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

На данный момент отсутствуют опубликованные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность биологической терапии, ингибиторов Янус-киназы при сочетании ЯК и СПА как с периферическими артритами, так и с поражением аксиального скелета. В четырех открытых исследованиях показана эффективность препаратов – ингибиторов ФНО-α (иФНО-α) при лечении СПА у больных ВЗК [83].

Однако известно, что этанерцепт, применяемый для лечения у пациентов со СПА, вызывает парадоксальное воспаление кишечника, в связи с чем следует избегать применения этанерцепта у пациентов с ВЗК [84].

Данные по применению устекинумаба (УСТ) и ведолизумаба противоречивы. В систематическом обзоре 9 исследований (254 пациента) не доказана эффективность УСТ и ведолизумаба в терапии пациентов со СПА с поражением аксиального скелета [85]. В 2 неконтролируемых исследованиях описаны случаи обострения СПА на фоне терапии ведолизумабом [86, 87].

С учетом эффективности ингибиторов Янус-киназы при лечении АС возможно применение этой группы препаратов у пациентов с ЯК и СПА с поражением аксиального скелета [88].

3.6. Пациентам с активной БК и активным СПА рекомендована инициация терапии ГИБП (инфликсимабом, адалимумабом, цертолизумаба пэголом) или ингибиторами Янус-киназы (упадацитинибом) по схеме согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российским клиническим рекомендациям ревматологов.

В систематическом обзоре 21 исследования показана эффективность иФНО-α в лечении различных ВКП ВЗК, что привело к снижению артралгий у пациентов в 1 открытом исследовании и уменьшению артрита в 2 открытых исследованиях [89]. В post-hoc-объединенном анализе 11 исследований, оценивающих индукционный и поддерживающий режим терапии адалимумабом, у большей части пациентов с БК показано значимое снижение артралгий и артритов к 6-му месяцу терапии и через год от начала терапии по сравнению с плацебо. При этом предикторами ответа являлись мужской пол и умеренная активность заболевания [90].

В другом анализе 300 пациентов со СПА показано улучшение артралгий/артритов на 73% на фоне терапии адалимумабом, цертолизумаба пэголом или инфликсимабом [91].

Принимая во внимание эффективность ингибиторов Янус-киназы в лечении аксСПА, возможно применение препаратов данной группы у пациентов с БК и аксСПА [92].

3.7. Пациентам с неактивным ВЗК и активным аксСПА в случае недостаточной эффективности или невозможности назначения с-НПВП необходимо назначение ГИБП или ингибиторов Янус-киназы по схеме согласно Российским клиническим рекомендациям ревматологов.

³В случае наличия показаний по ревматологической патологии для применения сульфасалазина месалазин добавлять нецелесообразно.

3.8. Пациентам с неактивным ВЗК и активным пСпА в случае недостаточной эффективности базисной противовоспалительной терапии (сульфасалазином, метотрексатом) необходимо назначение ГИБП или ингибиторов Янус-киназ по схеме согласно Российским клиническим рекомендациям ревматологов.

Согласно Российским клиническим рекомендациям ревматологов и рекомендациям ASAS-EULAR пациентам с акСпА и неэффективностью 2 НПВП в течение 4 нед рекомендована инициация терапии иФНО- α или ингибиторами Янус-киназ [9, 25, 72]. У пациентов с пСпА в случае неэффективности базисной противовоспалительной терапии рекомендована терапия ГИБП и ингибиторами Янус-киназ [2, 70, 93].

Ингибиторы ФНО- α показали свою эффективность как в лечении СпА, так и ВЗК [94–98]. Однако есть некоторые особенности при назначении иФНО- α пациентам с ВЗК и СпА. Этанерцепт не применяется у пациентов с ВЗК не только потому, что приводит к усилению симптомов со стороны кишечника, но и ассоциируется с развитием ВЗК *de novo* у пациентов без признаков поражения кишечника до начала терапии [99]. Цертолизумаба пэгол применяется только для лечения БК, а голимумаб одобрен для лечения ЯК [100, 101].

Терапия ингибиторами Янус-киназ (тофацитинибом и упадацитинибом) с успехом применяется для лечения СпА и ВЗК и обладает сходной эффективностью с другими ГИБП (иФНО- α) [102–105]. Тофацитиниб применяется для лечения ЯК, упадацитиниб – для лечения ЯК и БК [104, 105]. Однако согласно рекомендациям Американской ассоциации ревматологов и ASAS-EULAR при сочетании СпА и ВЗК предпочтение отдается иФНО- α [72].

3.9. Пациентам с активным ВЗК и активным ПсА при наличии противопоказаний к применению иФНО- α следует отдать предпочтение препаратам следующих групп: ингибиторам интерлейкина (ИЛ)-12/23i (УСТ), ингибиторам Янус-киназ (упадацитинибу, тофацитинибу).

ПсА встречается примерно у 20–30% пациентов с псориазом. Псориаз – хроническое рецидивирующее заболевание кожи и обычно предшествует ПсА у 70% пациентов, одновременное развитие ПсА и псориаза встречается у 15% пациентов [106, 107]. Более того, выявлена ассоциация между возникновением псориаза и ВЗК (БК и ЯК), развитие которых нередко встречается при этом заболевании [108]. Клиническая картина и течение ПсА весьма неоднородны, в патологический процесс вовлекаются следующие домены: периферические суставы, позвоночник, энтезисы, кожа, ногти, кишечник, глаза [107]. Международной группой по исследованию и оценке псориаза и ПсА (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) разработаны рекомендации по лечению каждого пораженного домена при этом заболевании, в том числе у пациентов с ПсА и ВЗК [109, 110]. Для данной группы пациентов наравне с иФНО- α рекомендуется применение ингибитора ИЛ-12/23i и ингибиторов Янус-киназ [111].

Подтверждение ведущей роли регуляторных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23 в патогенезе псориаза и ПсА объясняет целесообразность применения УСТ [112, 113]. Данный препарат подтвердил свою эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ПсА, а также БК и ЯК [114–117]. В то же время УСТ оказался недостаточно эффективен у пациентов с АС [118, 119].

В международных рандомизированных клинических и когортных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике (RWE studies), показано, что применение УСТ эффективно у пациентов со среднетяжелым, тяжелым бляшечным псориазом и больных ПсА. УСТ действует на

основные признаки ПсА (артрит, дактилит, спондилит, энтезит), а также сдерживает рентгенологическое прогрессирование артрита [120]. Данные клинических исследований III фазы УСТ демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК [121]. Сочетание у пациента БК и ПсА является показанием к назначению ГИБП [30].

Низкая иммуногенность и благоприятный профиль безопасности отличают УСТ от ГИБП других классов. По данным международных регистров, УСТ характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [122, 123].

Недавно проведен метаанализ, в котором всесторонне оценена эффективность и безопасность ингибиторов Янус-киназ при ПсА в рандомизированных клинических исследованиях. Авторы делают вывод о том, что применение ингибиторов Янус-киназ оказывается эффективным и безопасным по сравнению с плацебо при лечении ПсА [124, 125]. Поэтому при невозможности назначения иФНО- α у пациентов с сочетанием ПсА и ВЗК одним из эффективных вариантов, позволяющих контролировать активность обоих процессов, является назначение ингибитора ИЛ-12/23i или ингибиторов Янус-киназ.

3.10. Пациентам с активным ЯК/БК в сочетании с активным СпА *не рекомендовано* назначение блокатора растворимого рецептора ФНО- α (этанерцепта) и блокаторов ИЛ-17 (нетакимаба, секукинумаба, иксекизумаба).

Терапия иФНО- α является эффективной у больных сочетанной иммуновоспалительной патологией. Однако известно, что этанерцепт, применяемый для лечения у пациентов со СпА, вызывает парадоксальное воспаление кишечника, в связи с чем следует избегать применения этанерцепта у пациентов с ВЗК [84]. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что лечение секукинумабом у пациентов с БК связано с ухудшением течения ВЗК [126]. Описаны также случаи возникновения ВЗК *de novo* и обострения уже имеющегося ВЗК у пациентов с псориазом/ПсА, получающих терапию ингибиторами ИЛ-17.

3.11. Пациентам с неактивным СпА и активным ВЗК при недостаточной эффективности терапии ГИБП и/или ингибиторами Янус-киназ можно рассмотреть вопрос об инициации комбинированной терапии ГИБП и ингибиторами Янус-киназ.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии ГИБП в сочетании с таргетными иммуносупрессорами изучены недостаточно. Профиль пациентов, имеющих показания к назначению комбинированной терапии, может включать не только рефрактерные формы ВЗК, но и главным образом сочетание ВЗК и ВКП. Пациенты с ВЗК и СпА, псориазом в активной стадии являются целевой группой для применения комбинированной биологической терапии. В настоящее время существует мало данных, основанных на небольшом опыте, и некоторые клинические исследования продолжаются [127].

Ингибиторы Янус-киназ влияют на воспаление суставов и кишечника и применяются для лечения как ревматологических заболеваний, так и ВЗК.

По данным исследования, проведенного в США, все пациенты, получающие комбинированную биологическую терапию, показали не только клиническое и эндоскопическое улучшение воспаления кишечника, но и уменьшение ВКП [128–131].

В исследовании Y. Miyatani и соавт. показана эффективность комбинированной терапии упадацитинибом и УСТ

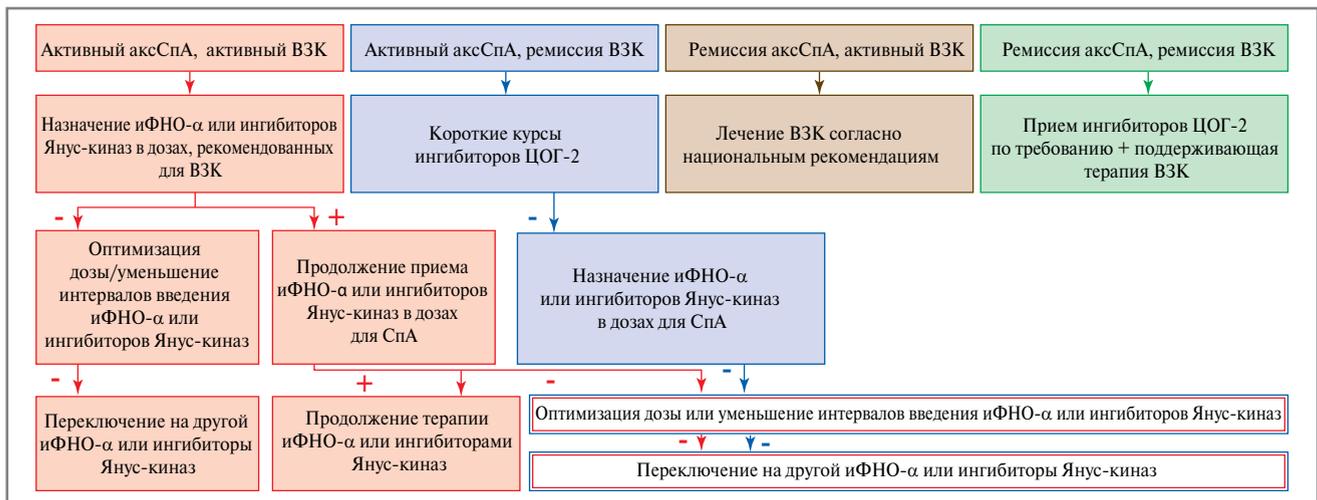


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с аксСпА и ВЗК.

Fig. 1. Algorithm for management of patients with axial SpA and IBD.

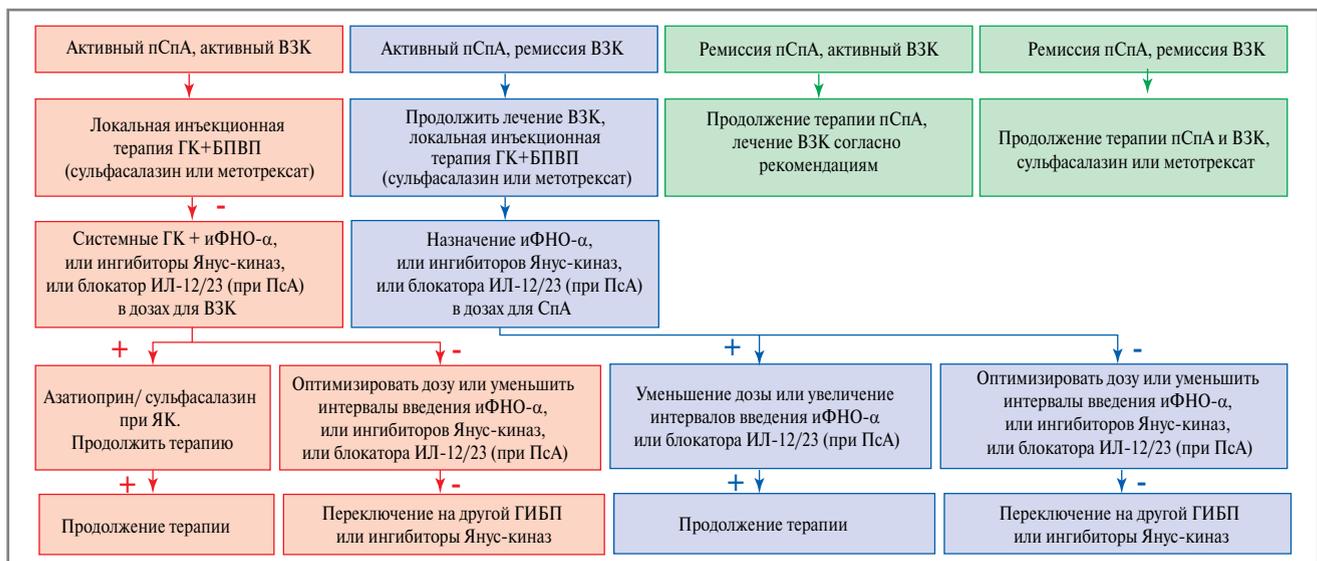


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с пСпА и ВЗК.

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Fig. 2. Algorithm for management of patients with peripheral SpA and IBD.

у пациентов с рефрактерной БК, при этом у 4 из 10 пациентов имелись активные ВКП. Комбинированная терапия оказалась эффективной у 7 пациентов как в отношении активности БК, так и регресса суставного синдрома [132].

В систематических обзорах показано, что комбинированная терапия является более эффективной у пациентов с ВЗК и сопутствующими ВКП, а не только при рефрактерной форме ВЗК [133, 134].

На основании сформулированных положений предложено 2 алгоритма терапии пациентов с ВЗК и аксСпА и пСпА (рис. 1, 2). Алгоритмы вынесены на голосование. Уровень достигнутого соглашения по лечению пациентов с аксСпА и ВЗК составил А «+» 56,7%, А 23,7%, А «-» 10%, D «-» 6,3%, D3,3%, D «+» 0%; с пСпА и ВЗК – А «+» 46,7%, А 30%, А «-» 13,3%, D «-» 6,7%, D 3,3%, D «+» 0%.

Обсуждение

Результаты консенсуса отражают современные подходы к лечению и диагностике СпА у пациентов с ВЗК. В то же время

экспертам не удалось достигнуть положительного решения по некоторым актуальным вопросам, и требуется их дальнейшее изучение. Остается дискуссионной возможность снижения дозы или урежения интервалов введения ГИБП и/или ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ВЗК. В настоящее время отсутствуют убедительные научные данные о возможности удлинения интервалов приема иФНО-α. В ряде исследований доказано, что попытка урежения терапии иФНО-α приводит к значительному увеличению частоты обострений у пациентов с ЯК и БК [135], с одной стороны. С другой стороны, появляются исследования, которые подтверждают возможность урежения терапии с учетом индивидуального профиля больных [136]. Стратегия урежения или отмены терапии ГИБП одобрена для пациентов с аксСпА и приводит к уменьшению финансовых расходов и снижению лекарственной нагрузки на пациентов, что нашло отражение в последних рекомендациях EULAR/ACR 2022 г. [72].

Широкую дискуссию вызвал вопрос о назначении ведолизумаба пациентам, получающим ГИБП или ингиби-

торы Янус-киназа, в ремиссии СпА, но с обострением ВЗК. Данные литературы, посвященные этой проблеме, крайне ограничены и представлены в основном небольшими исследованиями и описанием клинических случаев. Описан случай эффективного комбинированного лечения антиинтегриновым препаратом (ведолизумабом) и анти-ФНО-препаратом (голимумабом) пациента с тяжелым рефрактерным ЯК и HLA-B27-позитивным СпА, у которого на протяжении года комбинированной терапии сохранялась ремиссия ЯК и СпА [137]. В другом исследовании проанализированы данные 10 пациентов с ВЗК (6 – с ЯК и 4 – с БК), получающих комбинированную терапию ведолизумабом и инфликсимабом (9/10 пациентов) или адалимумабом (1/10 пациентов). Показано, что комбинированная биологическая терапия может представлять безопасный долгосрочный режим лечения для пациентов с рефрактерным течением ВЗК на фоне стандартной терапии [137]. Несмотря на скудность литературных данных и риски ухудшения течения СпА на фоне терапии ведолизумабом, применение такой схемы лечения может быть обосновано у ряда пациентов в качестве терапии выбора при обострении ВЗК. Между тем применение ведолизумаба во 2-й линии терапии может быть менее эффективно, особенно по сравнению с биологически наивными пациентами. Учитывая изложенное, применение комбинированной терапии у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией требует дальнейшего изучения.

Таким образом, активное взаимодействие гастроэнтерологов и ревматологов на всех этапах ведения пациентов, а также персонализированный подход к терапии являются основополагающими для достижения эффективного и безопасного лечения пациентов с ВЗК и СпА [138].

Заключение

Представленные положения по диагностике и лечению СпА при ВЗК и результаты голосования по Дельфийской системе отражают современное состояние проблемы ведения пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией и дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и лечения больных, подходы к выбору терапии и обучающие программы для врачей.

логией и дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и лечения больных, подходы к выбору терапии и обучающие программы для врачей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Консенсус разработан без спонсорской поддержки. Мнение авторов данного консенсуса не зависит от производителей лекарственных средств. Все авторы принимали участие в составлении рекомендаций. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Гонорар за разработку консенсуса авторы не получали.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. The Consensus was developed without sponsorship. The authors' opinions are independent of drug manufacturers' influence. All authors participated in the writing of recommendations. The final version was approved by all authors. The authors did not receive a fee for developing a Consensus.

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

аксСпА – аксиальный спондилоартрит
 АС – анкилозирующий спондилит
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона)
 ВКП – внекишечные проявления
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α
 КЖ – качество жизни
 КПС – крестцово-подвздошные суставы
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 нр-аксСпА – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит
 нс-НПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты
 ОДА – опорно-двигательный аппарат

ПсА – псориатический артрит
 пСпА – периферический спондилоартрит
 РА – ревматоидный артрит
 РеА – реактивный артрит
 СИ – сакроилит
 с-НПВП – селективные нестероидные противовоспалительные препараты
 СпА – спондилоартрит
 УСТ – устекинумаб
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 ЦОГ – циклооксигеназа
 ЯК – язвенный колит
 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) – Международное общество по изучению спондилоартритов
 ASDAS (AS Disease Activity Score) – счет индекса активности анкилозирующего спондилита
 BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита
 HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) – человеческий лейкоцитарный антиген B27

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Абдулганиева Д.И., Файрушина И.Ф. Место тофацинитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):101-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000155
2. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus

- on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv213
3. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):541-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy191
 4. Gutiérrez Casbas A, Rodríguez-Lago I, Marín-Jiménez I, et al.; EISER Study Group. DOP60 Prevalence of undiagnosed inflammatory Bowel Disease in patients with spondyloarthritis: EISER Study. *J Crohn's and Colitis*. 2024;18(Suppl. 1):i182-4. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0100
 5. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):20-3. DOI:10.1016/j.autrev.2013.06.006
 6. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-657-660
 7. Эрдес Ш.Ф. Развитие концепции спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):474-6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-574-576
 8. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84-8 [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(5):84-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.05.000208
 9. Эрдес Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Erdes ShF. Ankiloziruiushchii spondilit. V kn.: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. EL Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
 10. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1483-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-207151
 11. Годзенко А.А. Дифференциальная диагностика суставного синдрома. В кн.: Ревматология. Клинические лекции. Под ред. В.В. Бадюкина. М.: Литтера, 2014 [Godzenko AA. Differential'snaia diagnostika sustavnogo sindroma. V kn.: Revmatologiya. Klinicheskie lektsii. Pod red. VV Badokina. Moscow: Littera, 2014 (in Russian)].
 12. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60-9 [Korotaev TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-60-69
 13. Rudwaleit M, Jurik A, Hermann K, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7. DOI:10.1136/ard.2009.110767
 14. Lambert R, Bakker P, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI Working Group. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1958-63. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208642
 15. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Краткое методическое руководство по обследованию больных спондилоартритами. М. 2012 [Bochkova AG, Levshakova AV. Kраткое методическое руководство по obsledovaniuu bol'nykh spondiloartritami. Moscow. 2012 (in Russian)].
 16. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203582
 17. Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064-74 [Maev IV, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1064-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202507
 18. Linstone H, Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications. Available at: <https://web.archive.org/web/20080520015240/http://is.njit.edu/pubs/delphibook/> Accessed: 22.01.2024.
 19. Tavassoli S, Shahabinasab I, Norouzi A, et al. From bowel inflammation to the bone and joints: Musculoskeletal examination in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):1019. DOI:10.1186/s12891-021-04903-4
 20. Никитин А.В., Вольнец Г.В., Скворцова Т.А., Капранова М.С. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(1):93-8 [Nikitin AV, Volynets GV, Skvortsova TA, Kapranova MS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(1):93-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20231201193
 21. Кузин А.В. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Современная ревматология*. 2016;10(2):78-82 [Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):78-82 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-2-78-82
 22. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: современная концепция и вклад в представление о заболевании. *Терапия*. 2022;8(1):71-93 [Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: Modern conception and contribution to the disease insight. *Therapy*. 2022;8(1):71-93 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.1.71-93
 23. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Лапшина С.А., и др. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита. *Практическая медицина*. 2015;4-2(89):181-9 [Erdes ShPh, Dubinina TV, Lapshina SA, et al. Modern principles of medical treatment of ankylosing spondylitis. *Practical Medicine*. 2015;4-2(89):181-9 (in Russian)].
 24. Эрдес Ш.Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-686-95
 25. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210770
 26. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1455-61. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205178
 27. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: Results from the GERMAN Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2114-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209209
 28. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):442-52. DOI:10.1136/ard.2005.041137
 29. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904. DOI:10.1136/ard.2011.151027
 30. Абдуганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018;12(3):4-18 [Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4-18 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
 31. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38. DOI:10.1038/ajg.2015.23358
 32. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the

- International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
33. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10-49 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
 34. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118(2):274-8. DOI:10.1016/s0016-5085(00)70209-5
 35. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatol (Oxford)*. 2001;40(11):1256-61. DOI:10.1093/rheumatology/40.11.1256
 36. Yüksel I, Ataseven H, Başar O, et al. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):183-7. DOI:10.1007/s10620-010-1260-z
 37. Gravalles EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(7):703-9. PMID:3289378
 38. Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(5):401-12. DOI:10.1097/00005792-197609000-00004
 39. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. DOI:10.1136/ard.2009.108233
 40. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31. DOI:10.1136/ard.2010.133645
 41. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al.; European Collaborative IBD Study Group. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(12):1307-13. DOI:10.1080/003655201317097173
 42. Chen Y, Chen L, Xing C, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):192. DOI:10.1186/s12876-020-01339-3
 43. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, et al. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(35):5362-74. DOI:10.3748/wjg.v26.i35.5362
 44. Hidalgo DF, Boonpheng B, Pheemister J, et al. Inflammatory bowel disease and risk of osteoporotic fractures: A meta-analysis. *Cureus*. 2019;11(9):e5810. DOI:10.7759/cureus.5810
 45. Lo B, Holm JP, Vester-Andersen MK, et al. Incidence, risk factors and evaluation of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: A Danish population-based inception cohort with 10 years of follow-up. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):904-14. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa019
 46. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of fractures in inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(6):441-8. DOI:10.1097/MCG.0000000000001031
 47. Szafors P, Che H, Barnette T, et al. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(11):2389-97. DOI:10.1007/s00198-018-4586-6
 48. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. Клинические рекомендации. *Колопроктология*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Ulcerative colitis (K51), adults. Clinical Guidelines. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
 49. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350
 50. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl. 2):ii1-44. DOI:10.1136/ard.2008.104018
 51. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-8. DOI:10.1136/ard.2008.100826
 52. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1285-99. DOI:10.1002/acr.24025
 53. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20939410. DOI:10.1177/1759720X20939410
 54. Wallace JL. Prostaglandin biology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):971-80. DOI:10.1016/s0889-8553(05)70223-5
 55. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н., и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(Прил. 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):67-74 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
 56. Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, et al. The association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and inflammatory bowel disease exacerbations: A true association or residual bias? *Am J Gastroenterol*. 2022;117(11):1851-7. DOI:10.14309/ajg.0000000000001932
 57. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-50. DOI:10.14336/AD.2017.0306
 58. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2006;51(1):168-72. DOI:10.1007/s10620-006-3103-5
 59. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in exacerbations of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):152-6. DOI:10.1097/MCG.0000000000000421
 60. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202. DOI:10.1016/s1542-3565(05)00980-8
 61. Rampton DS, Sladen GE. Relapse of ulcerative proctocolitis during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J*. 1981;57(667):297-9. PMID:6117846
 62. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1949-54. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02262.x
 63. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: Association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1428-39. DOI:10.1111/apt.14660
 64. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор). *Медицина неотложных состояний*. 2016;5(76):27-35 [Kursov SV, Nikonov VV. Cyclooxygenase: Physiological effects, inhibitors action and perspectives of paracetamol usage. *Emergency Medicine = Medicina неотложных состояний*. 2016;5(76):27-35 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0586.5.76.2016.76430
 65. Miao X, Li J, Ouyang Q, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD007744. DOI:10.1002/14651858.CD007744.pub2
 66. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):203-11. DOI:10.1016/j.cgh.2005.12.002

67. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):311-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
68. Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Coxib's safety in patients with inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *Pain Physician*. 2015;18(6):599-607. PMID: 26606012. Erratum in: *Pain Physician*. 2016;19(2):101. PMID:26815245
69. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(12):1363-74. DOI:10.1080/17512433.2017.1377609
70. Ben Nessib D, Ferjani H, Maatallah K, et al. Update on therapeutic management of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3543-53. DOI:10.1007/s10067-020-05136-x
71. D'Haens G. Systematic review: Second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1018-29. DOI:10.1111/apt.13803
72. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34. DOI:10.1136/ard-2022-223296
73. Бочкова А.Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. *Современная ревматология*. 2011;5(1):76-9 [Bochkova AG. Rol' glyukokortikoidov v lechenii spondiloartritov. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):76-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2011-656
74. Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4463-75. DOI:10.1093/rheumatology/keab275
75. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD004800. DOI:10.1002/14651858.CD004800.pub3
76. Chen J, Veras MM, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD004524. DOI:10.1002/14651858.CD004524.pub4
77. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: A 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419-21. DOI:10.1136/ard.2006.054098
78. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: role of coexistent psoriasis. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1341-6. DOI:10.3899/jrheum.161518
79. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, et al. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: Results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(10):1985-92. DOI:10.1007/s00417-018-4082-x
80. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt. 3A):340-3. DOI:10.1038/eye.2000.84
81. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guideline on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1):1-37. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad108
82. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):751-9. DOI:10.1080/1744666X.2018.1513329
83. Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(9):468-72. DOI:10.4321/s1130-01082012000900004
84. Iriarte A, Zaera C, Bachiller-Corral J, López-Sanromán A. Inflammatory bowel disease as a paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(2):117-21. DOI:10.1016/j.gastrohep.2016.01.011
85. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236-43. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa260
86. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):963-8. DOI:10.1093/rheumatology/key267
87. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: A case series. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):878-81. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210233
88. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-13. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219601
89. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36.e27. DOI:10.1016/j.cgh.2016.06.025
90. Louis EJ, Reinisch W, Schwartz DA, et al. Adalimumab reduces extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease: A pooled analysis of 11 clinical studies. *Adv Ther*. 2018;35(4):563-76. DOI:10.1007/s12325-018-0678-0
91. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, et al.; Swiss IBD Cohort Study Group. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(7):1174-81. DOI:10.1097/MIB.0000000000001109
92. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1515-23. DOI:10.1136/ard-2022-222608
93. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):357-68. DOI:10.1016/j.berh.2019.02.010
94. Мазуров В.И., Илюшина Л.В., Долгих С.В., и др. Применение инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2012;4(3):99-107 [Mazurov VI, Iljushina LV, Dolgikh SV, et al. Infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2012;4(3):99-107 (in Russian)].
95. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD005468. DOI:10.1002/14651858.CD005468.pub2
96. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
97. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. DOI:10.1056/NEJMoa050516
98. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-11. DOI:10.1053/j.gastro.2005.03.003
99. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor necrosis factor- α therapy associated with inflammatory bowel disease: Three cases and a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1088-95. DOI:10.3899/jrheum.160952
100. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al.; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw168
101. Никонов Е.Л., Аксёнов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е. Иммуноterapia воспалительных заболеваний кишечника. *Доктор.Ру*. 2019;10(165):31-7 [Nikonov EL, Aksyonov VA, Skvortsova TA, Zharova ME. Immunotherapy for inflammatory bowel disease. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):31-7 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37
102. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299-314. DOI:10.1007/s40265-023-01840-5
103. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):605-9 [Nasonov EL. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):605-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201501
104. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-48 [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-48 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-131-148

105. Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2022;81(1):71-6. DOI:10.1007/s00393-020-00948-3
106. Dobbin-Sears I, Roberts J, O'Rielly DD, Rahman P. Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(10):191-8. DOI:10.1177/2040622318781760
107. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35 [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
108. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Association between inflammatory bowel disease and both psoriasis and psoriatic arthritis: A bidirectional 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Dermatol*. 2022;158(11):1262-8. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.3682
109. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-79. DOI:10.1038/s41584-022-00798-0
110. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60. DOI:10.1056/NEJMoal602773
111. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020;6(1):e001149. DOI:10.1136/rmdopen-2019-001149
112. Новиков П.И., Моисеев С.В. Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза и псориатического артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):91-5 [Novikov PI, Moiseev SV. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(5):91-5 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2018-5-91-95
113. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-74. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60725-4
114. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-84. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60726-6
115. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373(9664):633-40. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60140-9
116. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204655
117. Корсакова Ю.Л., Годзенко А.А., Пчелинцева А.О., и др. Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):125-33 [Korsakova YuL, Godzenko AA, Pchelintseva AO, et al. Results of ustekinumab treatment in patients with psoriatic arthritis in the Russian Federation according to the data of PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):125-33 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-125-133
118. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgwood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12:614255. DOI:10.3389/fimmu.2021.614255
119. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-70. DOI:10.1002/art.40728
120. Kawalec P, Holko P, Moćko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(2):189-201. DOI:10.1007/s00296-017-3919-7
121. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: What does the evidence say? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):1-13. DOI:10.1007/s40257-017-0328-3
122. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: A systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):460-6. DOI:10.1080/09546634.2017.1398393
123. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):509-19. DOI:10.1111/bjd.16102
124. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, et al. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102902. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102902
125. Sarabia S, Ranjith B, Koppikar S, Wijeraratne DT. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):71. DOI:10.1186/s41927-022-00287-7
126. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Sekukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1692-70. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301668
127. Dai C, Huang YH, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: Current evidence and perspectives. *Int Immunopharmacol*. 2023;114:109545. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109545
128. Triantafyllidis JK, Zografos CG, Konstadoulakis MM, Papalois AE. Combination treatment of inflammatory bowel disease: Present status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2024;30(15):2068-80. DOI:10.3748/wjg.v30.i15.2068
129. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual targeted therapy: A possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;2020:jjaa149. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa149
130. Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *J Dig Dis*. 2020;21(5):264-71. DOI:10.1111/1751-2980.12867
131. Roblin X, Paul S, Ben-Horin S. Co-treatment with golimumab and vedolizumab to treat severe UC and associated spondyloarthropathy. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):379-80. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx142
132. Miyatani Y, Choi D, Choi NK, Rubin DT. Dual-targeted therapy with upadacitinib and ustekinumab in medically complex Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2024;69(2):355-9. DOI:10.1007/s10620-023-08182-y
133. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernerio M, et al. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: A systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(4):407-13. DOI:10.1080/00365521.2019.1597159
134. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e361-79. DOI:10.1016/j.cgh.2021.03.034
135. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632-47. DOI:10.1038/ajg.2016.54
136. Mahmoud R, van Lieshout C, Frederix GWJ, et al; AWARE study group. Continuation of anti-TNF in patients with ulcerative colitis in remission is not cost-effective compared with treatment withdrawal: A Markov model. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):709-18. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa219
137. Buer LCT, Høivik ML, Warren DJ, et al. Combining anti-TNF-α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: A case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):997-1004. DOI:10.1093/ibd/izz110
138. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):4-11 [Parfenov AI, Knyazev OV, Kagramanova AV. Systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):4-11. (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000535

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2024



Эволюция энтерологии как науки

Е.А. Сабельникова^{1,2}, А.В. Каграманова^{3,1,3}, О.В. Князев¹, С.В. Быкова¹, И.Н. Ручкина¹

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;

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

Аннотация

В статье рассмотрены основные вехи развития энтерологии в клинике внутренних болезней. Проведен обзор важных этапов изучения болезней тонкой и толстой кишки, основных достижений энтерологии, открытий, являющихся результатом научной и клинической работы выдающихся отечественных ученых. Обсуждается глубокое понимание патологических процессов при заболеваниях тонкой кишки, рассматриваются диагностические критерии и возможности выделения новых нозологических форм.

Ключевые слова: энтерология, история, болезни тонкой кишки

Для цитирования: Сабельникова Е.А., Каграманова А.В., Князев О.В., Быкова С.В., Ручкина И.Н. Эволюция энтерологии как науки. Терапевтический архив. 2025;97(2):214–218. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203001

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

Evolution of enterology as a science

Elena A. Sabelnikova^{1,2}, Anna V. Kagrananova^{3,1,3}, Oleg V. Knyazev¹, Svetlana V. Bykova¹, Irina N. Ruchkina¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

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

Abstract

The article discusses the main milestones in the development of enterology in the clinic of internal diseases. The review of the important stages of the study of diseases of the small and large intestine, its main achievements, discoveries resulting from the scientific and clinical work of outstanding Russian scientists. A deep understanding of pathological processes in diseases of the small intestine is discussed, diagnostic criteria and the possibility of identifying new nosological forms are considered.

Keywords: enterology, history, diseases of the small intestine

For citation: Sabelnikova EA, Kagrananova AV, Knyazev OV, Bykova SV, Ruchkina IN. Evolution of enterology as a science. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):214–218. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203001

Болезни органов пищеварения представляют собой один из наиболее значимых и хорошо изученных разделов клинической медицины. Однако среди всех разделов гастроэнтерологической патологии именно заболевания кишечника остаются до сих пор малоизвестными для практических врачей. Хотя кишечник представляет собой единый орган, тем не менее различные его отделы выполняют разные функции и предрасположены к разным болезням в неодинаковой степени. Некоторые из них являются чрезвычайно распространенными (синдром раздраженного кишечника – СРК, функциональный запор), другие считаются редкими (целиакия, болезнь Крона, болезнь Уиппла) и потому многие

годы остаются невыявленными. Между тем знание особенностей клинических проявлений болезней кишечника и системы диагностики дает возможность распознать их на ранней стадии и своевременно назначить правильную терапию.

Изучением особенностей течения заболеваний кишечника занимались многие клиницисты.

Значимый вклад в развитие энтерологии внес Василий Парменович Образцов, один из выдающихся русских терапевтов и создатель методичной пальпации желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (**рис. 1**).

Он впервые описал новый метод диагностики болезней ЖКТ при ощупывании живота 55-летнего мужчины

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: kagrananova@me.com

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Быкова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉ Anna V. Kagrananova. E-mail: kagrananova@me.com; ORCID: 0000-0002-3818-6205

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

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

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883



Рис. 1. Василий Парменович Образцов (1849–1920).

Fig. 1. Vasily Parmenovich Obraztsov (1849–1920).

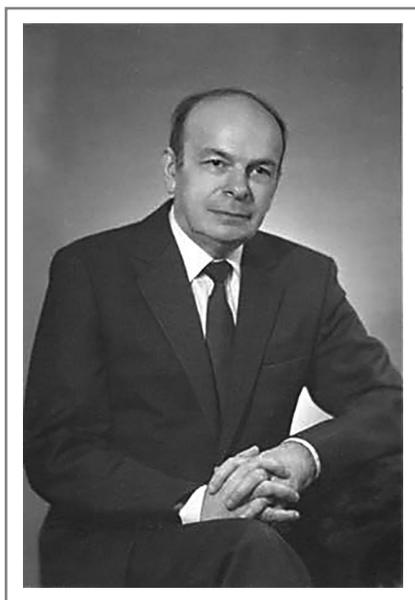


Рис. 2. Александр Михайлович Уголев (1926–1991).

Fig. 2. Alexander Mikhailovich Ugolev (1926–1991).

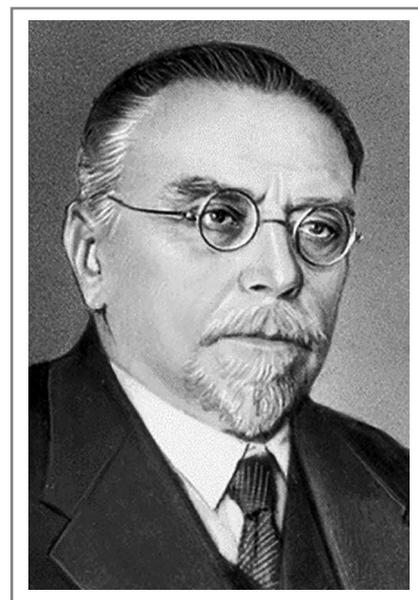


Рис. 3. Николай Дмитриевич Стражеско (1876–1952).

Fig. 3. Nikolai Dmitrievich Strazhesko (1876–1952).

с жалобами на запоры и боли в животе. В.П. Образцов обнаружил «кишку в виде довольно толстого подвижного вверх и вниз, не дающего урчания цилиндра». Методическая пальпация живота прославила Образцова и навсегда оставила его имя в учебниках медицинских вузов. Новый диагностический метод он опубликовал в «Еженедельной клинической газете» в 1887 г. С этого времени глубокая пальпация живота стала неотъемлемой частью исследования больных с заболеваниями кишечника. Способ усовершенствовался, захватывал все новые отделы брюшной полости. В дальнейшем Василий Парменович впервые описал клинику энтерита и колита, их отличительные особенности, предложил метод дифференциальной диагностики туберкулеза и злокачественной опухоли толстой кишки («К распознаванию рака и бугорчатки слепой кишки, бугорчатого перитифлита и бугорчатки подвздошной кишки», «К диагностике рака и туберкулеза слепой кишки»). Также им опубликованы работы по диагностике аппендицита и инвагинации кишок. Он первым обосновал возможность прижизненной диагностики грыжи Трейтца, тазового нагноения и многих других заболеваний. Результаты своих исследований и наблюдений патологии ЖКТ В.П. Образцов изложил в книге «Болезни желудка, кишок и брюшины» (1924 г.) [1].

Ученик В.П. Образцова профессор А.З. Былина в этой же монографии изложил важнейшие данные из физиологии кишок. Согласно описанию, основанному на материалах его учителя, физиологическая деятельность кишечника является весьма сложной и складывается из следующих функций: сокоотделительной, всасывательной, двигательной и экскреторной. Сокоотделительная функция тонкой кишки возбуждается как механическими, так и химическими раздражителями. Количество ферментов в кишечном соке очень значительно, а именно белковые ферменты – эрепсин, аргиназа, нуклеаза, углеводные ферменты – инвертин, мальтаза, лактаза, кишечная липаза. В основе всасывательной функции кишечника ведущее значение автор отводил активной деятельности кишечного эпителия.

Отдельным аспектом деятельности В.П. Образцова является его учение о воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) – «катаре кишок». Под этим термином В.П. Образцов понимал реакцию слизистой оболочки (СО), которая возникает под влиянием различного рода раздражителей и состоит в гиперемии СО и в выделении в просвет кишок специфического транссудата или экссудата. Согласно представлениям В.П. Образцова жидкий экссудат в тонкой кишке быстро подвергается брожению и гниению, что в свою очередь вызывает дальнейшее раздражение СО кишок с последовательным удалением из них вредного раздражающего вещества. С этой точки зрения каждый катар, в том числе и кишечный, есть известного рода защитительный процесс. Главным этиологическим моментом служат те вредности, которые, будучи введены в желудочно-кишечный канал, вызывают различной степени раздражение СО кишок. К ним относятся различные токсические вещества, микробы, продукты брожения и гниения ЖКТ. Важную роль в этиологии хронических катаров кишок играют нарушение секреции желудка и отчасти поджелудочной железы (так называемые ахилические или гастрогенные поносы).

Наиболее активно физиологические аспекты пищеварения изучались Александром Михайловичем Уголевым (рис. 2). В 1958 г. он выдвинул концепцию ферментативно-транспортных ансамблей при описании процессов гидролиза и всасывания. Автор открыл существование пристеночного (или мембранного) пищеварения – многократное увеличение скорости гидролиза олигомеров до пригодных к всасыванию мелких фрагментов ферментами, располагающимися на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов. Согласно представлениям А.М. Уголева СО тонкой кишки является мишенью для многих инфекций, токсических веществ, аутоиммунных реакций организма и других факторов внешней среды. Особенно легко повреждаются мембранные ферменты, осуществляющие окончательный гидролиз углеводов. А.М. Уголевым предложены нагрузочные тесты с глюкозой, сахарозой и крахмалом, позволяющие судить о функции отдельных



Рис. 4. Георгий Федорович Ланг (1875–1945).

Fig. 4. Georgy Fedorovich Lang (1875–1945).

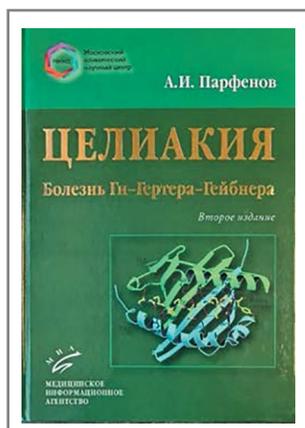


Рис. 5. Монография А.И. Парфенова «Целиакия (Болезнь Ги-Гертера-Гейбнера)».

Fig. 5. Monograph of A.I. Parfenov “Celiac disease (Herter–Geibner disease)”.

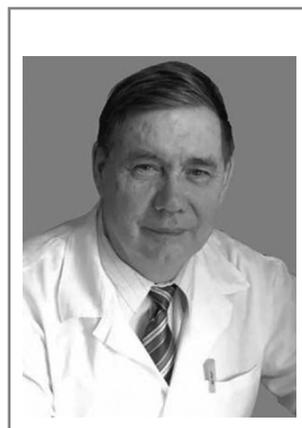


Рис. 6. Асфольд Иванович Парфенов (родился в 1936 г.).

Fig. 6. Asfold Ivanovich Parfenov (born 1936).

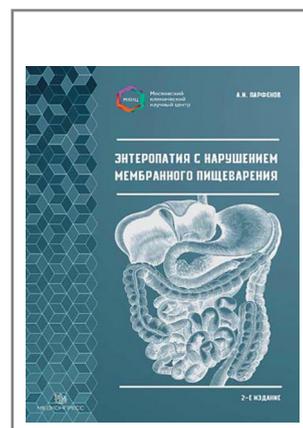


Рис. 7. Монография А.И. Парфенова «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения».

Fig. 7. Monograph of A.I. Parfenov “Enteropathy with impaired membrane digestion”.

этапов ассимиляции углеводов в тонкой кишке, биохимические и гистохимические способы исследования активности мембранных ферментов [2, 3]. Однако, несмотря на активные исследования в этой области, клинические симптомы, связанные с дефицитом мембранных пептидаз и липаз, оставались малоизученными.

Выдающийся терапевт Николай Дмитриевич Стражеско (рис. 3) описал самостоятельное воспаление сигмовидной кишки, которое началось со стороны СО, захватывало мышечную оболочку и могло переходить на серозную, обуславливая местный перитонит в левой подвздошной области (перисигмоидит). Он классифицировал сигмоидиты на острые и хронические, причиной которых являлась специфическая инфекция, например дизентерия, туберкулез, сифилис, актиномикоз.

Впервые в России научные исследования ВЗК опубликовал Георгий Федорович Ланг (рис. 4). В 1901–1902 гг. его научный труд «О язвенном воспалении толстых кишок, вызванном балантидиазом» заложил основы дифференциальной диагностики ВЗК в России.

В 1923 г. А.С. Казаченко, сотрудник клиники военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, предложил термин «неспецифический язвенный колит», противопоставив его терминам «дизентерия», «амебиаз» и «туберкулез толстой кишки», т.е. поражениям толстой кишки известной этиологии.

В 1932 г. В. Crohn, L. Ginzberg и G. Oppenheimer описали воспалительный процесс в терминальном отделе подвздошной кишки с наличием характерных гранулем. В последующие годы аналогичные регионарные поражения подтверждены и в других участках ЖКТ [4]. В настоящее время болезнь Крона относится к иммунному гранулематозному воспалению неизвестной этиологии, которое может приводить к возникновению таких осложнений, как стриктуры кишки, свищи, инфильтраты, а также внекишечные осложнения (поражения опорно-двигательного аппарата, глаз, кожи).

В последние десятилетия XX в. произошли качественно новые сдвиги в познании ключевых вопросов патогенеза ВЗК. И хотя этиология язвенного колита и болезни Крона остается

неизвестной, успехи в изучении формирования воспаления и путей его подавления позволили уже сейчас создавать принципиально новые методы лечения и поддержания ремиссии. Благодаря успехам иммунологии и генной инженерии пациенты с ВЗК получают лечение препаратами, влияющими на разные звенья иммунного ответа, а именно ингибиторами фактора некроза опухоли α , анти-интегриновыми препаратами, блокаторами интерлейкинов, ингибиторами янус-киназ.

В последние годы существенно продвинулись представления о чувствительности к глютену, распространенности и клинических формах целиакии. Активное выявление скрыто протекающей глютенчувствительной целиакии открыло перспективу новых подходов к первичной профилактике аутоиммунных заболеваний.

Первое детальное описание целиакии у детей, ставшее классическим, опубликовал S. Gee (1839–1911), врач Бартоломеевского госпиталя. В 1908 г. американский педиатр Ch. Herter (1865–1910) обратил внимание на нарушения полового созревания у детей с целиакией и назвал ее «интестинальным инфантилизмом». В 1909 г. видный немецкий педиатр O. Neubner настолько подробно описал клиническую картину целиакии, что ее стали называть болезнью Ги-Гертера-Гейбнера.

В России целиакию долго считали редким заболеванием, встречающимся преимущественно у детей. Впервые в нашей стране под руководством профессора А.И. Парфенова сотрудники отдела патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) – в дальнейшем ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» получили сведения о распространенности целиакии в группах риска, описали атипичные клинические формы, усовершенствовали методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с целиакией. Накопленные сведения подытожены во Всероссийском консенсусе по диагностике и лечению целиакии, монографиях и статьях (рис. 5) [5–8].

Асфольд Иванович Парфенов (рис. 6) – выдающийся представитель отечественных клиницистов, эксперт в диагностике и лечении заболеваний ЖКТ, руководитель научно-исследовательского отдела патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Еще в 1960-х годах во время прохождения военной службы на Камчатке он защитил диссертацию по клинико-морфологическим взаимосвязям желудка и толстой кишки у больных хроническим гастритом. В дальнейшем, уже работая в специализированном гастроэнтерологическом отделении Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, А.И. Парфенов под руководством академиков А.М. Уголева, Ф.И. Комарова и Е.В. Гембицкого исследовал патофизиологию кишечного пищеварения. Используя метод перфузии кишечника полисубстратными растворами, он обнаружил у больных разнообразные расстройства полостного, мембранного пищеварения и всасывания, предложил оригинальные методы их диагностики и лечения [9, 10].

В отделении кишечной патологии ЦНИИГ, руководимом в разные годы М.А. Виноградовой, Н.И. Екисениной и с 1987 г. А.И. Парфеновым, в содружестве с заведующим лабораторией патоморфологии известным патологом профессором Л.И. Аруином достигнут новый нозологический уровень диагностики заболеваний тонкой кишки. Вместо устаревших диагнозов «хронический энтерит» и «энтероколит», в большинстве случаев неверных по существу, стали использоваться диагнозы, в основу которых положен этиологический фактор. Проведенными исследованиями доказано, что для морфологического подтверждения диагноза при заболеваниях тонкой кишки достаточно получать биоптаты из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки с помощью обычного эндоскопа. В отделении патологии кишечника впервые описаны такие клинические синдромы и болезни, как постинфекционный СРК, хронический иерсиниозный илеит, хологазовая диарея, инволютивная мальдигестия, а также предложены клинические классификации целиакии, постинфекционного СРК и алгоритмы диагностики болезней тонкой кишки, илеоцекальной области и толстой кишки.

Развитию энтерологии в ЦНИИГ способствовало создание в конце 1970-х годов уникального отделения клинической эндоскопии, где использовались все виды эндоскопии, включая сложные комбинированные диагностические и лечебные исследования (интестиноскопия, трансназальная эндоскопия, видеокапсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия, эндоультразвуковое исследование, конфокальная лазерная микроскопия).

Активное изучение заболеваний тонкой и толстой кишки в ЦНИИГ привело к созданию лаборатории биологической терапии, где специалисты института совместно с радиологическим научным центром Российской академии медицинских наук одними из первых в мире начали применять для лечения больных ВЗК аллогенные мезенхимальные стромальные клетки [11].

В процессе работы над патофизиологическими аспектами СРК профессор А.И. Парфенов и его ученики Е.А. Сабельникова, И.Н. Ручкина, О.В. Ахмадуллина, Е.А. Кондрашева и С.Р. Дбар обнаружили, что у большинства больных клинические симптомы «раздраженного кишечника» вызывается плохая переносимость короткоцепочечных углеводов, пептидов и липидов вследствие снижения активности мембранного пищеварения. У этих больных, по убеждению А.И. Парфенова и его учеников, может быть установлен нозологический диагноз – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). Повреждение широкого спектра кишечных ферментов, участвующих в процессах ассимиляции пищевых веществ в тонкой кишке, наиболее точно отражает сущность данного заболевания [12, 13]. Причиной энтеропатии служат кишечные инфекции, некоторые пищевые добавки и медикаменты, другие факто-

ры внешней среды, повреждающие ультраструктуру СО оболочки тонкой кишки. Глубокое изучение нарушений пищеварительно-транспортного конвейера позволило профессору А.И. Парфенову разработать патогенетическую терапию ЭНМП. По мнению ученого, длительное применение современных цитопротекторов (ребамипид, пробиотики и др.) в составе комплексной терапии ЭНМП способствует не только надежной ремиссии, но и выздоровлению больных с данной патологией [14–17]. Результатом научной работы выдающегося ученого и его учеников стала монография «Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения» (рис. 7) [13].

Создание на базе ЦНИИГ нового многопрофильного клинического научного центра МКНЦ, которому в 2014 г. присвоено имя выдающегося гастроэнтеролога Анатолия Сергеевича Логинова, позволило не только сохранить накопленный за годы своего существования огромный опыт оказания высококвалифицированной помощи гастроэнтерологическим больным, но и продолжить научные исследования заболеваний кишечника на новом современном уровне.

Заключение

Несмотря на то, что прошло немногим более 100 лет со времени клинического описания нозологических форм «хронический колит и энтерит», достижения науки позволили значительно продвинуться в понимании проблем энтерологии и сделали ее важным разделом в клинике внутренних болезней. Успехи во многом связаны с развитием новых методов диагностики и лечения. Детальное обследование больных позволило выделить диагностические критерии различных нозологических форм болезней кишечника, уточнить патогенетические механизмы формирования заболеваний и предложить эффективные методы лечения.

Углубленное развитие энтерологии позволило выявить клинические «маски» болезней кишечника, указывающие на наличие связи патологического процесса в кишке и в других органах и системах организма. Накопленный многолетний научный и клинический опыт служит надежной базой для дальнейшего развития энтерологии как междисциплинарной проблемы и способствует повышению качества медицинской помощи.

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

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 СО – слизистая оболочка
 СРК – синдром раздраженного кишечника

ЦНИИГ – Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
 ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Губергриц А.Я. Роль В.П. Образцова в развитии отечественной гастроэнтерологии (К 50-летию со дня смерти и 120-летию со дня рождения В.П. Образцова). *Клиническая медицина*. 1971;49(1):148-50 [Gubergrits AY. The role of V.P. Obratstov in the development of Russian gastroenterology (To the 50th anniversary of his death and the 120th anniversary of the birth of V.P. Obratstov). *Clinical Medicine*. 1971;49(1):148-50 (in Russian)].
2. Уголев А.М. Патология мембранного (пристеночного) пищеварения и ее «вторичные» проявления. *Терапевтический архив*. 1973;4:35-41 [Ugolev AM. Pathology of membrane (parietal) digestion and its "secondary" manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1973;4:35-41 (in Russian)].
3. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. *Evolutsiia pishchevarenii i printsipy evoliutsii funktsii*. Leningrad: Nauka, 1985 (in Russian)].
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984;251(1):73-9.
5. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б., и др. Скрининг целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):145-9 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Gudkova RB, et al. Screening for celiac disease among patients of the gastroenterological profile. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):145-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200625
6. Тетруашвили Н.К., Быкова С.В., Агаджанова А.А., и др. Глютенчувствительная целиакия как одна из редких причин привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2014;11:57-61 [Tetrushvili NK, Bykova SV, Agadzhanova AA, et al. Gluten-sensitive celiac disease as one of the rare causes of habitual miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;11:57-61 (in Russian)].
7. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, et al. The All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(3):94-107 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789394-107
8. Парфенов А.И. Целиакия (Болезнь Ги–Гертера–Гейбнера). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2022 [Parfenov AI. *Tseliakiiia (Bolezn Gi–Gertera–Geibnera)*. 2-е изд., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 2022 (in Russian)].
9. Парфенов А.И. Значение еюноперфузии в диагностике нарушений кишечного пищеварения и всасывания. *Военно-медицинский журнал*. 1987;10:26-30 [Parfenov AI. Importance of jejunoperfusion in the diagnosis of intestinal digestion and absorption. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 1987;10:26-30 (in Russian)].
10. Комаров Ф.И., Парфенов А.И., Уголев А.М., и др. Использование индуцирующих эффектов глюкозы и мальтозы на транспорт натрия, хлора в тонкой кишке человека как основа для диагностического абсорбционного теста. *Клиническая медицина*. 1987;6:50-6 [Komarov FI, Parfenov AI, Ugolev AM, et al. The use of the inducing effects of glucose and maltose on the transport of sodium and chlorine in the human small intestine as the basis for a diagnostic absorption test. *Clinical Medicine*. 1987;6:50-6 (in Russian)].
11. Лазебник Л.Б., Конопляников А.Г., Князев О.В., и др. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костно-мозгового происхождения при лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2010;82(2):38-43 [Lazebnik LB, Konoplyannikov AG, Knyazev OV, et al. Use of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of intestinal inflammatory diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2010;82(2):38-43 (in Russian)].
12. 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
13. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022 [Parfenov AI. *Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia*. 2-е изд. Moscow: Medcongress, 2022 (in Russian)].
14. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., и др. Дисахаридная 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 a functional intestinal disease. *Pharmateca*. 2019;26(2):48-53 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2019.2.48-53
15. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Дисахаридная недостаточность – одна из причин функциональных заболеваний кишечника. *Клиническая медицина*. 2018;96(4):365-70 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotskij NI, et al. Disaccharidase deficiency – is one of the causes of functional disorders of intestine. *Clinical Medicine*. 2018;96(4):365-70 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-365-370
16. 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
17. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2024

