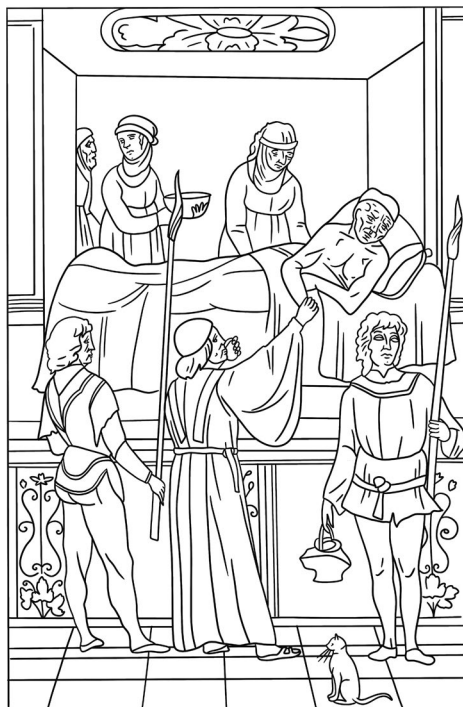


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
8.2025

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:

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: 15.08.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 600 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

8.2025

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 лечения

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
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.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (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),
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: 15.08.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 9 600 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

8.2025

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*

Treatment issues

EDITORIAL BOARD

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

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

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

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.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.

O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

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

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

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

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), K.A. ZYKOV (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),

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

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, А.К. Фоменко

Реалии и перспективы применения калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции в гастроэнтерологии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава, С.Б. Адам, Т.М. Тимофеева

Влияние предсердной функциональной митральной регургитации на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий на фоне оптимальной медикаментозной терапии

А.С. Трухманов, А.В. Параскевова, О.А. Сторонова, А.Б. Пономарев, А.А. Макушина, В.Т. Ивашкин

Клинико-морфологические особенности и функциональные показатели у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Баррета

И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Е.М. Миронова

Особенности фенотипических проявлений ГЭРБ при ее коморбидности с ожирением

Н.В. Бакулина, В.А. Пономаренко, А.Ш. Керимова, Т. Тхай Хиен, А.Ш. Шихмагомедова, А.М. Велиев, И.В. Савилова

Высокодозовая двойная схема эрадикации *Helicobacter pylori*: эффективность и безопасность

М.В. Чеботарева, К.А. Никольская, Д.Н. Андреев, А.С. Дорофеев, С.Г. Хомерики, Л.А. Цапкова, Е.В. Парфенчикова, А.М. Велиев, А.Ю. Спасенов, И.Н. Войнован, Д.С. Бордин

Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, С.В. Царегородцев, М.К. Девкота, Д.Т. Дичева, С.В. Черёмушкин, Н.В. Черёмушкина, А.В. Вычкин
Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксимины и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы

М.В. Кручинина, М.Ф. Осипенко, А.А. Громов, А.В. Стариков

Структурно-функциональные параметры эритроцитов как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком

EDITORIAL ARTICLE

611 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Andrey V. Zaborovskiy, Aleksei K. Fomenko

Current status and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology

ORIGINAL ARTICLES

618 Ayten F. Safarova, Zhanna D. Kobalava, Souleyman Bilal Adam, Tatiana M. Timofeeva

Impact of atrial functional mitral regurgitation on clinical outcomes in patients with HFpEF and atrial fibrillation during optimal drug therapy

627 Alexander S. Trukhmanov, Anna V. Paraskevova, Olga A. Storonova, Andrey B. Ponomarev, Anastasiia A. Makushina, Vladimir T. Ivashkin

Clinical and morphological features and functional parameters in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus

635 Igor V. Maev, Georgy L. Yurenev, Ekaterina M. Mironova

Features of the phenotypic manifestations of GERD in its comorbidity with obesity

642 Natalia V. Bakulina, Viktoriia A. Ponomarenko, Amina Sh. Kerimova, Tieu Thai Hien, Arina Sh. Shihmagomedova, Artur M. Veliev, Inna V. Savilova

The high-dose dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: efficacy and safety

651 Margarita V. Chebotareva, Karine A. Nikolskaya, Dmitry N. Andreev, Alexey S. Dorofeev, Sergey G. Khomeriki, Larisa A. Tsapkova, Elena V. Parfenchikova, Artur M. Veliev, Aleksey Yu. Spasenov, Irina N. Voynovan, Dmitry S. Bordin

Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis

660 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Rafik I. Shaburov, Andrey V. Zaborovskiy, Aleksei K. Fomenko, Philipp S. Sokolov, Sergei V. Tsaregorodtsev, Mikhail K. Devkota, Diana T. Dicheva, Sergei V. Cheremushkin, Natalya V. Cheremushkina, Artem V. Vychkin

Study on the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in patients with small intestinal bacterial overgrowth associated with long-term use of proton pump inhibitors

668 Margarita V. Kruchinina, Marina F. Osipenko, Andrei A. Gromov, Andrei V. Starikov

Structural and functional parameters of erythrocytes as predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer

**Д.Д. Мухаметова, И.М. Миннемуллин,
О.Э. Акчурина, А.Х. Одинцова, Д.И. Абдулганиева**
Опыт применения ультразвуковых индексов
для оценки активности воспалительных заболеваний
кишечника

**А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров, С.В. Морозов,
В.И. Пилипенко, В.А. Исаков**
Метаболически ассоциированная стеатотическая
болезнь печени у пациентов с предиабетом и сахарным
диабетом 2-го типа

**И.Г. Бакулин, Е.А. Семенова, Е.Б. Авалуева,
А.Г. Шостка, А.Ю. Ефремова**
Клинические портреты пациентов с глютен-
ассоциированными заболеваниями (по данным
Северо-Западного центра лечения пациентов с глютен-
ассоциированными заболеваниями)

**Т.А. Туранкова, А.Ю. Бражников, Н.Г. Мороз,
А.В. Мудрова, Д.Л. Варганова, Ч.С. Павлов**
Внедрение в клиническую практику алгоритма
диагностики стеатоза печени у пациентов с вирусной
пневмонией

**Г.М. Галстян, Е.Е. Клебанова, С.Ю. Мамлеева,
П.В. Авдонин, З.Т. Фидарова, М.Ю. Дроков,
Е.Н. Паровичникова**
Персонализация лечения пациентов с иммунной
тромботической тромбоцитопенической пурпурой

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**А.А. Петрухина, А.А. Сафиуллина,
Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, О.В. Стукалова,
В.Н. Шитов, С.Н. Терещенко**
Побочные эффекты и неэффективность стандартной
терапии идиопатического рецидивирующего
перикардита: состояние проблемы и описание
клинических случаев

ОБЗОРЫ

**С.В. Морозов, В.И. Пилипенко, В.А. Исаков,
А.Н. Сасунова, А.А. Гончаров, А.А. Кочеткова**
Использование пищевых продуктов на основе
растительного белка для коррекции паттернов
питания при алиментарно-зависимых заболеваниях:
возможности и перспективы

**О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.Р. Мельникова,
А.Е. Мацепуро**
Фиксированные комбинации гипогликемических
препаратов: возможности алоглиптина/пиоглитазона
при сахарном диабете 2-го типа

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К.А. Пашков
Медицина в Великой Отечественной войне
1941–1945 гг.

**680 Dilyara D. Mukhametova, Ilyas M. Minnemullin,
Olga E. Akchurina, Alfiya Kh. Odintsova,
Diana D. Abdulganieva**
Experience in the application of ultrasound indices
for assessing the activity of inflammatory bowel diseases

**689 Armida N. Sasunova, Alexey A. Goncharov,
Sergey V. Morozov, Vladimir I. Pilipenko,
Vasily A. Isakov**
Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

**696 Igor G. Bakulin, Elena A. Semenova, Elena B. Avalueva,
Anastasia G. Shostka, Anastasia Yu. Efremova**
Clinical portraits of patients with gluten-associated
diseases (according to the North-West Center for the
Treatment of Patients with Gluten-Associated Diseases)

**704 Taisiia A. Turankova, Alexey Iu. Brazhnikov, Nadezhda
G. Moroz, Anastasiya V. Mudrova, Daria L. Varganova,
Chavdar S. Pavlov**
The introduction into clinical practice of an algorithm
for the diagnosis of liver steatosis in patients with viral
pneumonia

**711 Gennadiy M. Galstyan, Elizaveta E. Klebanova, Svetlana
Yu. Mamleeva, Pavel V. Avdonin, Zalina T. Fidarova,
Mikhail Yu. Drovkov, Elena N. Parovichnikova**
Personalised treatment of patients with immune
thrombotic thrombocytopenic purpura

CASE REPORT

**719 Angelina A. Petrukhina, Alfiya A. Safiullina,
Yulia F. Osmolovskaya, Igor V. Zhiron, Olga V. Stukalova,
Victor N. Shitov, Sergey N. Tereshchenko**
Side effects and ineffectiveness of standard therapy
for idiopathic recurrent pericarditis: status of the problem
and description of clinical cases

REVIEWS

**727 Sergey V. Morozov, Vladimir I. Pilipenko,
Vasily A. Isakov, Armida N. Sasunova,
Alexey A. Goncharov, Alla A. Kochetkova**
The use of plant protein-based foods for the correction
of dietary patterns in alimentary-dependent diseases:
opportunities and prospects

**735 Olga I. Butranova, Sergey K. Zyryanov,
Anna R. Melnikova, Anastasia E. Matsepuro**
Fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs:
potential of alogliptin/pioglitazone
in type 2 diabetes mellitus

HISTORY OF MEDICINE

750 Konstantin A. Pashkov
Medicine during the Great Patriotic War
of 1941–1945

Реалии и перспективы применения калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции в гастроэнтерологии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев[✉], А.В. Заборовский, А.К. Фоменко

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

Аннотация

На протяжении последних десятилетий кислотопродукцию в желудке регулировали преимущественно с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако, несмотря на широкую распространенность и внушительную доказательную базу эффективности, ИПП имеют фармакокинетические и фармакодинамические ограничения, такие как медленное наступление действия, вариабельность ответа (зависимость от полиморфизмов CYP2C19) и потребность в активации кислой средой. Актуальность таких ограничений обусловила необходимость внедрения новых молекулярных подходов к ингибированию кислотопродукции, что привело к разработке препаратов принципиально иного механизма действия – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК), которые впервые интегрированы в клиническую практику в 2015 г. Механизм действия К-КБК основан на обратимом ионном взаимодействии с водородно-калиевой аденозинтрифосфатазой (H⁺, K⁺-АТФазой) париетальных клеток желудка. Прямое ингибирование активного фермента позволяет достичь более быстрого и стойкого контроля над желудочной секрецией, включая ночную и постпрандиальную кислотопродукцию, что делает этот класс препаратов особенно актуальным в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни и в рамках эрадикации *Helicobacter pylori*. Последние метаанализы демонстрируют клинические преимущества К-КБК над ИПП при перечисленных патологических состояниях.

Ключевые слова: калий-конкурентный блокатор кислотопродукции, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Фоменко А.К. Реалии и перспективы применения калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2025;97(8):611–617. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203381

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Current status and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev[✉], Andrey V. Zaborovskiy, Aleksei K. Fomenko

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Over the past decades, acid production in the stomach has been regulated mainly by proton pump inhibitors (PPIs). However, despite their widespread use and solid evidence base for efficacy, PPIs have pharmacokinetic and pharmacodynamic limitations, such as a slow onset of action, response variability (dependent on CYP2C19 polymorphisms), and the need for activation in an acidic environment. These restrictions underscore the need for innovative molecular approaches to inhibiting acid production, which led to the development of a fundamentally different mechanism of action – potassium-competitive acid blockers (P-CABs), first introduced into clinical practice in 2015. The mechanism of action of P-CABs is based on a reversible ionic interaction with hydrogen potassium adenosine triphosphatase (H⁺/K⁺ ATPase) in parietal cells of the stomach. Direct inhibition of the active enzyme enables more rapid and sustained control of gastric secretion, including nocturnal and postprandial acid production, making this class of drugs particularly relevant in the treatment of gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, and in the eradication of *Helicobacter pylori*. Recent meta-analyses demonstrate the clinical benefits of P-CABs over PPIs for these indications.

Keywords: potassium-competitive acid blocker, gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, peptic ulcer, *Helicobacter pylori*

For citation: Maev IV, Andreev DN, Zaborovskiy AV, Fomenko AK. Current status and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(8):611–617. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203381

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко.
E-mail: dna-mit8@mail.ru; SPIN-код: 2980-3362

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко. SPIN-код: 1994-0933

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко. SPIN-код: 9592-2405

Фоменко Алексей Константинович – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко. SPIN-код: 2800-1670

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

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

Andrey V. Zaborovskiy. ORCID: 0000-0002-7923-9916

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

Введение

В настоящее время лечение кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, – актуальная проблема современной клинической гастроэнтерологии [1, 2]. Этот факт обусловлен не только широким распространением КЗЗ в популяции, но и хроническим паттерном течения этих заболеваний, характеризующимся затяжными обострениями и частой обращаемостью больных за медицинской помощью [2]. Несмотря на гетерогенность этиологических процессов, КЗЗ объединяет общий патофизиологический фактор – кислотно-пептическая агрессия желудочного сока. Общность этого патофизиологического звена определила единую терапевтическую мишень – блокаду синтеза соляной кислоты (HCl) на различных этапах ее продукции, главный из которых – протонная помпа париетальных клеток [2, 3].

Молекулярные механизмы продукции соляной кислоты

Протонная помпа (H^+ , K^+ -АТФаза) относится к P-типу АТФаз, участвующих в транспорте ионов через клеточные мембраны [1–3]. Она представляет собой гетеродимер, состоящий из 2 субъединиц: α -субъединица (114 кДа) выполняет транспортные и каталитические функции, β -субъединица (35 кДа) – гликопротеин, увеличивающий массу до 55 кДа после гликозилирования [4, 5]. Последняя локализована на внеклеточной стороне и обеспечивает встраивание фермента в мембрану [4]. Субъединицы прочно связаны и разделяются лишь при воздействии детергентов, разрушающих нативную конформацию [4]. α -субъединица содержит сайты связывания и гидролиза АТФ, включая участок фосфорилирования (Asp-385), и образует ионный канал в составе 10 трансмембранных сегментов [5–7]. Около 70 аминокислотных остатков α -субъединицы локализованы на внешней стороне мембраны, тогда как остальные формируют обширный цитоплазматический домен. Подвижные домены 5 и 6, соединенные петлей, играют ключевую роль в транспорте ионов и взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (ИПП), такими как сульфонамиды [1, 5, 8].

В активной фазе H^+ , K^+ -АТФаза транспортирует протон из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канальца и одновременно возвращает внутрь ион K^+ ; энергию этому процессу дает гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) [1, 3–5, 9]. В конформации E1 фермент, обладающий высоким сродством к АТФ и иону H_3O^+ , связывает их на цитозольной стороне, после чего происходит фосфорилирование и закрытие внутреннего участка канала [1, 5]. Переход в конформацию E2-P открывает внешний затвор, протон высвобождается, а к наружному сайту присоединяется K^+ [5, 7]. Дефосфорилирование вновь закрывает внешний затвор, временно «окклюдируя» K^+ ; возврат к E1 раскрывает внутренний затвор и выпускает ион в цитозоль, после чего цикл повторяется [2, 5]. Таким образом, каждое фосфорилирование-дефосфорилирование обеспечивает строго последовательный обмен одного H^+ на один K^+ за счет одной молекулы АТФ [1, 10].

Париетальная клетка обеспечивает секрецию соляной кислоты за счет скоординированной работы нескольких ионных транспортных механизмов. Центральное место занимает H^+ , K^+ -АТФаза, осуществляющая обмен H^+ и K^+ через апикальную мембрану (рис. 1) [3, 9, 10]. Однако для формирования полноценного секрета необходим также выход Cl^- , что обеспечивается Cl^- -каналами (CLIC-6, CFTR, SLC26A9) и K^+ -каналами (KCNQ1, KCNJ15, KCNJ10), под-

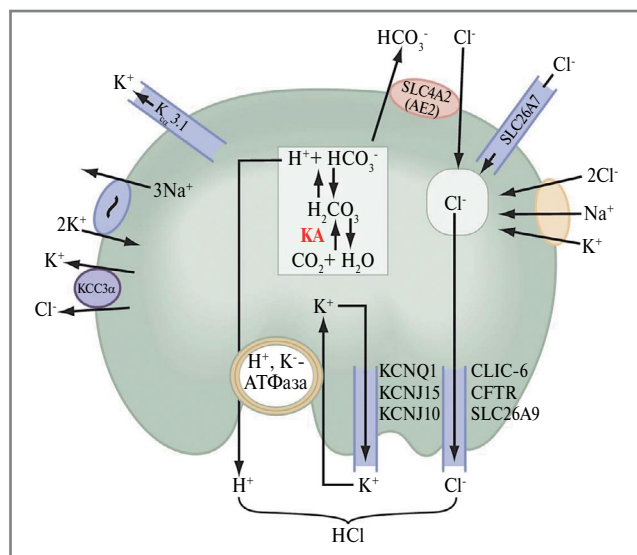


Рис. 1. Ионные транспортные системы париетальной клетки, задействованные в кислотопродукции.

Примечание. КА – карбоангидраза.

Fig. 1. Ionic transport systems of the parietal cell involved in acid production.

держивающими ионный баланс в просвете секреторных канальцев [1, 4, 11–13]. В результате в просвет выделяются H^+ и Cl^- , образуя HCl, а K^+ рециклируется между клеткой и внешней средой [1, 2, 5, 6, 9]. Поступление Cl^- в клетку осуществляется через антипортер SLC4A2 (обмен HCO_3^-/Cl^-) и другие транспортеры базолатеральной мембраны – NKCC1 и канал SLC26A7 [1, 14, 15]. HCO_3^- синтезируется под действием карбоангидразы, использующей CO_2 как исходный субстрат [3, 9, 10]. Протон формируется из воды, при этом наличие буферных систем предотвращает ощелачивание цитозоля [5]. В ходе недавних исследований на базолатеральной мембране париетальных клеток идентифицированы K^+ -экспортеры, подавляющие кислотопродукцию: электронейтральный K^+/Cl^- -котранспортер (KCC3a) и кальций-активируемый K^+ -канал промежуточной проводимости (Kcsa.1) [16, 17].

Выделяют 3 фазы желудочной секреции: цефалическую, желудочную и кишечную. Цефалическая фаза запускается под влиянием запаха и вида пищи, с активацией парасимпатической иннервации и высвобождением ацетилхолина из постганглионарных холинергических нейронов [1, 3, 18]. Желудочная фаза начинается при поступлении пищи в желудок и активации механорецепторов. Ответный сигнал через блуждающий нерв усиливает секрецию, а также активируются гуморальные и паракринные стимулы – гастрин (G-клетки) и гистамин (ECL-клетки) [3, 9, 19]. Кишечная фаза возникает при эвакуации химуса в двенадцатиперстную кишку. При снижении pH ниже 4 активируется симпатическая система, подавляющая секрецию; медиатором здесь выступает норадреналин [3, 19]. Секреторная активность париетальных клеток регулируется нейральными, гормональными и паракринными влияниями [1, 3, 18]. Основные стимуляторы – ацетилхолин, гистамин и гастрин; основные ингибиторы – соматостатин и простагландины E_2 и I_2 [3, 4, 9, 10, 18]. Под действием стимулов клетка переходит от состояния покоя к активной секреции [1–3, 5]. Ацетилхолин, высвобождаемый из холинергических окончаний, связывается с M3-рецепторами на париетальной

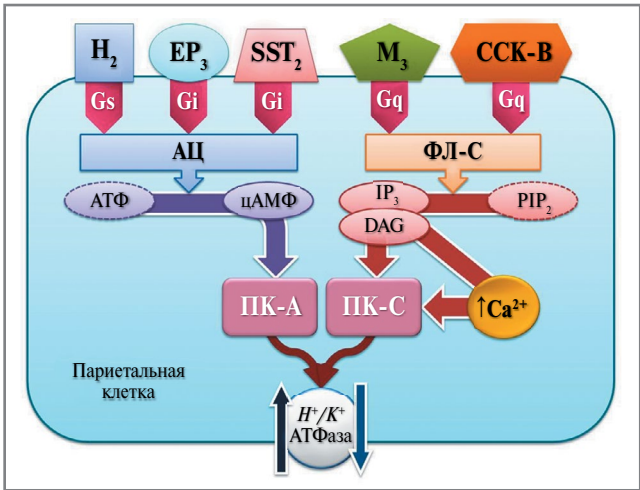


Рис. 2. Процессы сигнальной трансдукции в париетальной клетке, задействованные в регуляции ее секреторной активности [2].

Примечание. АЦ – аденилатциклаза, ФЛ-С – фосфолипаза С, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, PIP₂ – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат, IP₃ – инозитолтрифосфат, DAG – диацилглицерол, ПК-А – протеинкиназа А, ПК-С – протеинкиназа С.

Fig. 2. Signal transduction processes in the parietal cell involved in the regulation of its secretory activity [2].

клетке. Этот рецептор сопряжен с Gq-белком, активирующим фосфолипазу С и запускающим расщепление PIP₂ на IP₃ и DAG (рис. 2) [1, 3, 18, 19]. IP₃ увеличивает уровень Ca²⁺, а DAG активирует протеинкиназу С, что усиливает секреторную активность [1, 2, 4, 5, 9]. Дополнительно ацетилхолин стимулирует ECL-клетки через M₁-рецепторы, вызывая высвобождение гистамина [2, 5, 10]. Гистамин выделяется ECL-клетками и действует локально, связываясь с H₂-рецепторами на париетальной клетке [2]. Эти рецепторы сопряжены с Gs-белком, активирующим аденилатциклазу и усиливающим продукцию циклического аденозинмонофосфата – вторичного мессенджера, который запускает каскад через протеинкиназу А [1, 5, 9, 10, 18]. Последняя модулирует цитоскелетные белки, включая эзрин, участвующий в ремоделировании апикальной мембраны при активации секреции [20]. Кроме того, гистамин влияет и опосредованно, взаимодействуя с H₃-рецепторами D-клеток [21]. Гастрин синтезируется G-клетками антрального отдела желудка в ответ на стимуляцию компонентами пищи, поступает в париетальные клетки с током крови и активирует CCK-B-рецепторы на их базолатеральной мембране [1, 2, 4, 5, 9]. Он также стимулирует ECL-клетки через те же рецепторы, усиливая выделение гистамина [1, 3, 4, 18, 19]. Сигнальный каскад при активации CCK-B-рецепторов аналогичен пути M₃-холинорецепторов с участием Gq-белка, IP₃, DAG и внутриклеточного кальция [7, 22]. Таким образом, указанные механизмы, от рецепторов до вторичных мессенджеров, представляют собой важные терапевтические мишени при создании и применении антисекреторных препаратов [2].

Калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции

Эпоха лечения КЗЗ начитывает несколько этапов, связанных с применением различных групп фармакологических препаратов (табл. 1) [2]. С целью лечения этой группы

Таблица 1. Эволюция лечения КЗЗ [2]
Table 1. Evolution of treatment for acid-related diseases [2]

Класс препаратов		Появление на фармацевтическом рынке	Эффективность
М-холино- литики	неселектив- ные	1930-е	Низкая
	M ₁ -селек- тивные	1960-е	Умеренная
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов		1970-е	Высокая
Антагонисты гастриновых рецепторов		1970-е	Умеренная
ИПП		1980-е	Очень высокая
К-КБК		2015	Очень высокая

патологий использовались неселективные и селективные М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, а также блокаторы гастриновых CCK-2-рецепторов (ССК-В) [2, 3]. Однако введение в клиническую практику в 1980-х годах ИПП привело к революционному прорыву в лечении КЗЗ [6, 23, 24]. ИПП блокируют функциональную активность H⁺, K⁺-АТФазы путем взаимодействия с дисульфидными мостиками этого фермента, что, в свою очередь, приводит к снижению как базальной секреции соляной кислоты, так и стимулированной [1, 2]. Преимущества ИПП над устаревшими классами препаратов – быстрое подавление секреции соляной кислоты, отсутствие синдрома рикошета после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих желудочную кислотопродукцию [3]. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности этого класса препаратов [2, 22–25].

Однако, несмотря на широкую распространенность и внушительную доказательную базу эффективности, ИПП имеют фармакокинетические и фармакодинамические ограничения, такие как медленное наступление действия, вариабельность ответа и потребность в активации кислой среды [22, 25]. Актуальность таких ограничений обусловила необходимость внедрения новых молекулярных подходов к ингибированию кислотопродукции, что привело к разработке препаратов принципиально иного механизма действия – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции (К-КБК) [26].

К-КБК, или K⁺-ИПП (англ. potassium-competitive acid blockers, P-CABs), представляют собой инновационный класс антисекреторных препаратов, механизм действия которых основан на обратимом ионном взаимодействии с H⁺, K⁺-АТФазой париетальных клеток желудка [26, 27]. На глобальном фармацевтическом рынке уже внедрены представители этого класса, такие как вонопрозан, ревапрозан, тегопрозан, фексупразан, кеверпрозан, демонстрирующие клинические преимущества в ряде терапевтических направлений [22, 27, 28]. В России завершена III фаза клинических исследований нового препарата из группы К-КБК – тегопрозана. Это открывает возможности для регистрации тегопрозана и последующего включения его в клиническую практику гастроэнтерологов, что позволит значительно

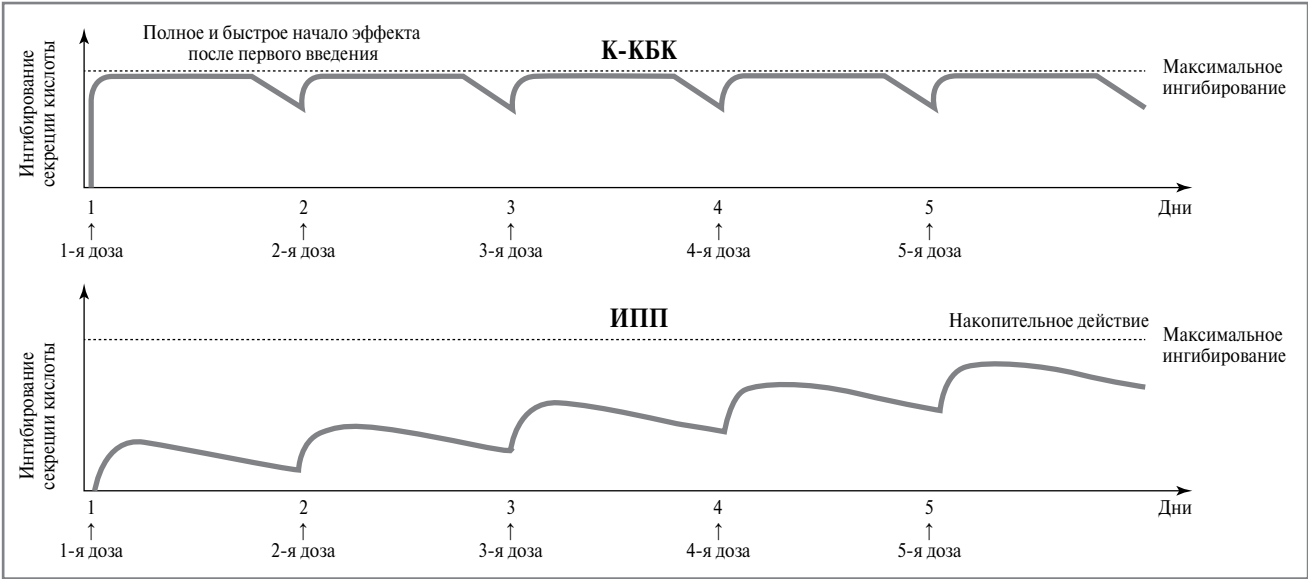


Рис. 3. Динамика ингибирования кислотопродукции К-КБК и ИПП: компьютерное моделирование [22].
Fig. 3. Trend of acid inhibition with potassium-competitive acid blockers and proton pump inhibitors: a computer simulation [22].

улучшить диагностику и оптимизировать лечение пациентов с КЗЗ и станет важной вехой в развитии отечественного здравоохранения и повышении качества помощи больным с патологией желудочно-кишечного тракта.

В отличие от ИПП, кислотоподавляющий эффект которых обусловлен ковалентным необратимым связыванием с протонной помпой париетальных клеток, К-КБК конкурентно обратимо взаимодействуют с ионным K^{+} -связывающим доменом H^{+} , K^{+} -АТФазы (табл. 2) [22, 26, 27]. После связывания К-КБК блокируют доступ ионов K^{+} к протонному насосу. В отличие от ИПП, К-КБК кислотоустойчивы и, следовательно, не требуют кишечнорастворимой оболочки [29]. Стандартные ИПП представляют собой форму пролекарства, которая требует присоединения протона для трансформации в активную форму. Для осуществления процесса протонирования ИПП должны находиться в париетальных клетках, в которых секреция кислоты должна быть активирована после приема пищи. С учетом времени, требуемого для этого процесса, такие препараты необходимо принимать за 30 мин до приема пищи для оптимального эффекта. К-КБК можно принимать независимо от приема пищи, и пища не влияет на скорость их всасывания [30]. Кроме того, К-КБК не являются пролекарствами и действуют непосредственно на протонный насос. Эти различия в механизме действия К-КБК способствуют более быстрому достижению пиковых концентраций в плазме и началу действия [30]. При этом для К-КБК активация в кислой среде не требуется, что обуславливает более высокую скорость ингибирования секреции соляной кислоты при сравнении с ИПП (рис. 3) [30, 31].

Эффективность К-КБК в рамках лечения ряда КЗЗ продемонстрирована в ряде независимых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов. Метаанализ 9 РКИ показал, что К-КБК эффективнее ИПП в рамках лечения эрозивного эзофагита (ЭЭ) у пациентов с ГЭРБ с отношением шансов 1,09 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,13] через 2 нед и 1,03 (95% ДИ 1,00–1,07) через 8 нед соответственно. Наибольший эффект показан при тяжелом ЭЭ (степень С/Д по классификации Лос-Анджелеса). Анализ observa-

Таблица 2. Сравнительная характеристика К-КБК и ИПП [30]
Table 2. Comparative characteristics of potassium-competitive acid blockers and proton pump inhibitors [30]

Характеристика	ИПП	К-КБК
Пролекарство	Да	Нет
Кислотоустойчивость	Нет	Да
Тип ингибирования и связывания	Необратимое, ковалентное	Обратимое, ионное
Скорость достижения максимального эффекта	2–5 сут	1 сут
Период полуэлиминации ($T_{1/2}$)	0,5–3 ч	4–10 ч
Зависимы от полиморфизма CYP2C19	Да	Нет
Ингибирование микросомальных ферментов	Да	Нет
Оптимальный режим применения	За 30–60 мин до еды	Независимо от приема пищи

ционных исследований на популяции пациентов с ГЭРБ, резистентных к ИПП, показал снижение частоты симптомов у 86,3% пациентов на фоне применения К-КБК [32]. По данным метаанализа, обобщившего результаты 4 РКИ ($n=1834$), поддерживающая терапия ЭЭ степени С/Д по Лос-Анджелесской классификации с применением тегопразана в дозе 20 мг характеризовалась преимуществом при сравнении с рядом ИПП. На основании SUCRA лечение тегопразаном в суточной дозе 20 мг превосходило применение эзомерпразола, 20 мг/сут, лансопразола, 15 мг/сут, и пантопразола, 20 мг/сут, в отношении снижения абсолютного риска терапевтической неудачи (SUCRA 0,49, 0,44, 0,24 и 0,22 соответственно) [33]. Преимущество терапии тегопразаном у пациентов с ЭЭ при сравнении с ИПП так-

же показано по результатам сетевого метаанализа 34 исследований ($n=25\,054$). Так, 4- или 8-недельный показатель заживления эрозий на фоне применения тегопразана в дозе 50 или 100 мг/сут превышал показатель для ИПП в стандартных или удвоенных дозах [34]. Недавнее РКИ продемонстрировало, что применение тегопразана сопровождалось более быстрым облегчением симптомов ГЭРБ в режиме «по требованию» в сравнении с ИПП. Так, облегчение симптомов ГЭРБ в течение 30 мин после приема тегопразана наблюдали в 26,2% случаев, что существенно превышало показатель на фоне применения эзомепразола – 16,1% ($p<0,0001$). Указанное преимущество тегопразана наблюдали вплоть до 3 ч после приема препаратов. Таким образом, тегопразан способствовал более быстрому облегчению симптомов ГЭРБ в сравнении с ИПП при их использовании «по требованию» [35]. Эффективность К-КБК перед ИПП демонстрируется и в рамках эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori*. Метаанализ 28 РКИ ($n=8818$) показал, что терапия на основе К-КБК сопровождалась более высокими показателями эффективности ЭТ, чем 14-дневная квадротерапия на основе висмута трикалия дицитрата (87% против 79,8% соответственно, относительный риск – ОР 1,08, 95% ДИ 1,04–1,12; $p<0,0001$) или ИПП-содержащих протоколов (85,6% против 77,8% соответственно, ОР 1,09, 95% ДИ 1,05–1,12; $p<0,00001$). При этом эффективность применения К-КБК в сравнении со схемами ЭТ на основе ИПП особенно выражена у пациентов с инфекцией *H. pylori*, резистентной к кларитромицину (73,7% против 41,5%, ОР 1,53, 95% ДИ 1,07–2,20; $p=0,02$) [36]. Эти данные особенно значимы для России, где демонстрируется рост резистентности данной инфекции ко многим антибактериальным препаратам [37–39].

Стоит отметить, что во многом превосходство К-КБК перед ИПП заключается в отсутствии зависимости от генотипически детерминированных вариантов метаболизма молекулы К-КБК [23, 30]. Известно, что клиренс большинства ИПП зависит от полиморфизмов CYP2C19, обуславливающих значительную вариабельность в эффективности этого класса препаратов у ряда субъектов, особенно фенотипов «ультрабыстрых» и «быстрых» метаболиторов [40–43]. При использовании тегопразана не выявлено влияния фенотипа CYP2C19 на ингибирование К-КБК ночного кислотного прорыва, в отличие от ИПП [44]. В последующем РКИ с участием 16 здоровых добровольцев установлено, что однократный прием тегопразана в дозе 50 мг не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику субстратов CYP2C19 (атоваквон + прогуйанил, 250 мг + 100 мг), в отличие от вонопразана в дозе 20 мг или эзомепразола в дозе 40 мг, которые приводили к снижению опосредованного изоферментом CYP2C19 метаболизма субстратов. Ингибирование CYP2C19 наиболее выражено на фоне однократного приема ИПП в сравнении с приемом вонопразана, при этом тегопразан не был ни

ингибитором, ни индуктором CYP2C19 [45]. Эти данные крайне релеванты для понимания профиля безопасности К-КБК с точки зрения минимального риска лекарственных взаимодействий, а также гепатотоксичного потенциала. Последний тезис подтверждается результатами ретроспективного популяционного когортного исследования, оценивавшего гепатотоксичность тегопразана и 6 различных ИПП ($n=1\,737\,176$). Так, применение тегопразана не ассоциировано с более высоким риском гепатотоксичности, чем использование ИПП – деклансопразола, эзомепразола, лансопразола, омепразола, пантопразола и рабепразола (ОР 0,73, 95% ДИ 0,72–0,75). Напротив, терапия тегопразаном характеризовалась снижением риска гепатотоксичности на $\approx 27\%$ при сравнении с ИПП, что можно отнести к преимуществу препарата перед ИПП при лечении КЗЗ [46].

Заключение

Появление в России первого представителя класса К-КБК – тегопразана – открывает новые перспективы к оптимизации ведения пациентов с КЗЗ в гастроэнтерологической практике нашей страны, где распространенность этой группы патологий достаточно высока [47–49]. К-КБК отличается от ИПП быстрым началом действия, стабильное кислотоподавление (независимо от приема пищи) и независимость от полиморфизмов CYP2C19. Клинические преимущества К-КБК перед ИПП продемонстрированы на популяциях пациентов с ГЭРБ (особенно с тяжелыми и рефрактерными к ИПП формами), а также при использовании в рамках ЭТ инфекции *H. pylori*.

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

АТФ – аденозинтрифосфат
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИПП – ингибитор протонной помпы
КЗЗ – кислотозависимое заболевание

К-КБК – калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции
ОР – относительный риск
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ЭТ – эрадикационная терапия
ЭЭ – эрозивный эзофагит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th ed. 2015.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. *Медицинский совет*. 2018;(3):7-14 [Maev IV, Andreev DN, Zaborovsky AV. Basics Of Gastric Acid Secretion. *Meditsinskii Sovet*. 2018;(3):7-14 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-3-7-14
- Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):430-8. DOI:10.1097/MOG.0000000000000392
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4-11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current Advances in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Focus on Esophageal Protection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
- Ивашкин В.Т., Лопина О.Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. В кн.: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013 [Ivashkin VT, Lopina OD. Kletochnye mekhanizmy sekretsii solianoj kisloty i inhibitory protonnogo nasosa. In: *Profilaktika i lechenie khronicheskikh zabolevanii verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta*. Pod red. akad. RAMN V.T. Ivashkina. 2 ed. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian)].
- Feldman M. American Journal of Gastroenterology lecture: Gastric acid secretion: Still relevant? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:347-52. DOI:10.1038/ajg.2012.478
- Spicer Z, Miller ML, Andringa A, et al. Stomachs of mice lacking the gastric H,K-ATPase α -subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia. *J Biol Chem*. 2000;275:21555-65. DOI:10.1074/jbc.M001558200
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001 [Isakov VA. Inhibitory protonnogo nasosa: ikh svoistva i primeneniye v gastroenterologii. Moscow: Akademkniga, 2001 (in Russian)].
- Schubert ML. Gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(6):452-60. DOI:10.1097/MOG.0000000000000308
- Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):587-93. DOI:10.1097/MOG.0b013e328358e5cc
- He W, Liu W, Chew CS, et al. Acid secretion-associated translocation of KCNJ15 in gastric parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(4):G591-600. DOI:10.1152/ajpgi.00460.2010
- Song P, Groos S, Riederer B, et al. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. *J Biol Chem*. 2011;286(16):14120-8. DOI:10.1074/jbc.M110.151191
- Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298:C1-10.
- Kosiek O, Busque SM, Foller M, et al. SLC26A7 Can function as a chlorideloading mechanism in parietal cells. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2007;454:989-98. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-007-0254-y>. Accessed: 01.07.2025.
- McDaniel N, Pace AJ, Spiegel S, et al. Role of Na-K-2Cl cotransporter-1 in gastric secretion of nonacidic fluid and pepsinogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(3):G550-60. DOI:10.1152/ajpgi.00095.2005
- Rotte A, Pasham V, Mack AF, et al. Ca²⁺ activated K⁺ channel Kca3.1 as a determinant of gastric acid secretion. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(5):597-604. DOI:10.1159/000329981
- Fujii T, Fujita K, Takeguchi N, Sakai H. Function of K⁺-Cl⁻ cotransporters in the acid secretory mechanism of gastric parietal cells. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(6):810-2. DOI:10.1248/bpb.34.810
- Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:103-31. DOI:10.1146/annurev.physiol.65.072302.114200
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842-60. DOI:10.1053/j.gastro.2008.05.021
- Zhou R, Cao X, Watson C, et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation. *J Biol Chem*. 2003;278(37):35651-9. DOI:10.1074/jbc.M303416200
- Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 13 ed. Elsevier, 2016.
- Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):570-90. DOI:10.1007/s11938-018-0206-y
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;2:15-24 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Prospects of Acid-Related Diseases Treatment. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2014;2:15-24 (in Russian)]. EDN:RXBWVZ
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;2:9-14 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Perspektivy lecheniya gastroezofagealnoi refluksnoi bolezni. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. 2013;2:9-14 (in Russian)]. EDN:RXDZYR
- Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):18-26 [Zaborovsky AV, Mayev IV, Andreev DN, Tararina LA. Leiotropic Effects of Rabeprazole at Acid-Related Diseases. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(3):18-26 (in Russian)]. EDN:WULBSL
- Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;168:12-22. DOI:10.1016/j.pharmthera.2016.08.001
- Otake K, Sakurai Y, Nishida H, et al. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther*. 2016;33(7):1140-57. DOI:10.1007/s12325-016-0345-2
- Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(11):273-93. DOI:10.1007/s11894-024-00939-3
- Wong N, Reddy A, Patel A. Potassium-Competitive Acid Blockers: Present and Potential Utility in the Armamentarium for Acid Peptic Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(12):693-700.
- Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Comparison of pharmacodynamics between tegoprazan and dexlansoprazole regarding nocturnal acid breakthrough: a randomized crossover study. *Gut Liver*. 2023;17(1):92-9. DOI:10.5009/gnl220050
- Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):751-9. DOI:10.1111/apt.15438
- Seo S, Jung HK, Gyawali CP, et al. Treatment Response With Potassium-competitive Acid Blockers Based on Clinical Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(3):259-71. DOI:10.5056/jnm24024
- Zhuang Q, Chen S, Zhou X, et al. Comparative efficacy of P-CAB vs proton pump inhibitors for grade C/D esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):803-13. DOI:10.14309/ajg.0000000000002714
- Liu Y, Gao Z, Hou X. Potassium-competitive acid blockers and proton-pump inhibitors for healing of erosive esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024;17:17562848241251567. DOI:10.1177/17562848241251567
- Kang SH, Moon HS, Sung JK, et al. Assessment of the efficacy of on-demand tegoprazan therapy in gastroesophageal reflux disease through a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2025;15(1):168. DOI:10.1038/s41598-024-84065-0

36. Jin T, Wu W, Zhang L, et al. The efficacy and safety of Vonoprazan and Tegoprazan in *Helicobacter pylori* eradication: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848251314801. DOI:10.1177/17562848251314801
37. 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 YuA. *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
38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Фоменко А.К., и др. Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве. *Терапевтический архив*. 2025;97(2):163-6 [Maev IV, Andreev DN, Fomenko AK, et al. Trends of Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori* in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.02.203193
39. Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):524. DOI:10.3390/antibiotics14050524
40. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy 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
41. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;3:94-9 [Maev IV, Kucheryavyy IuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection: Review of World Trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;3:94-9 (in Russian)]. EDN:SDZJTP
42. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular Genetic Predictors of Resistance to Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
43. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH Impedance And High-Resolution Manometry in Managing Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789276-83
44. Yang E, Kim S, Kim B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3288-96.
45. Yang E, Ji SC, Jang IJ, Lee S. Evaluation of CYP2C19-mediated pharmacokinetic drug interaction of tegoprazan, compared with vonoprazan or esomeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(4):599-608. DOI:10.1007/s40262-023-01228-4
46. Kim MG, Im YJ, Lee JH, et al. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: A nationwide cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1076356. DOI:10.3389/fmed.2022.1076356
47. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):751-6 [Andreev DN, Maev IV, Bordin DS. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):751-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202807
48. Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Маев И.В. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):463-70 [Andreev DN, Khurmatullina AR, Bordin DS, Maev IV. Dinamika rasprostranennosti infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslogo naseleniia Moskvy: sistemicheskii obzor i metaanaliz. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(5):463-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.05.203250
49. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2025



OMNIDOCTOR.RU

Влияние предсердной функциональной митральной регургитации на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий на фоне оптимальной медикаментозной терапии

А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава, С.Б. Адам, Т.М. Тимофеева[✉]

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-прогностическое значение предсердной функциональной митральной регургитации (ПФМР) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 150 пациентов (возраст 75,5±9,9 года, 54% – мужчины) с СНсФВ с ФП и ПФМР на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Оценивались клинико-демографическая характеристика (в том числе по шкале оценки клинического состояния), результаты лабораторной и инструментальной диагностики, медикаментозная терапия. Митральная регургитация (МР) оценивалась как незначительная, умеренная или тяжелая с использованием многопараметрического подхода, включая оценку эффективной площади отверстия регургитации и фракции МР. Изучалось влияние ПФМР на регоспитализацию по поводу СН, комбинированную конечную точку – ККТ (сердечно-сосудистую смертность и регоспитализацию) за период наблюдения 589 (217–1039) дней.

Результаты. У 80 (53,3%) пациентов регистрировалась умеренная, у 23 (15,3%) – тяжелая ПФМР. Эти пациенты имели более низкие значения систолического и диастолического артериального давления ($p=0,014$), среди них чаще встречалась постоянная форма ФП ($p=0,025$) по сравнению с пациентами с незначительной МР. Независимыми предикторами умеренной/тяжелой ПФМР стали постоянная форма ФП (отношение шансов – ОШ 3,3 [1,4–8,0]; $p=0,007$), конечно-систолический размер левого желудочка (ОШ 3,0 [1,4–6,5]; $p=0,006$), прием антиагрегантов (ОШ 0,11 [0,02–0,70]; $p=0,020$). Частота исходов в общей группе составила 46,7% для ККТ, 34,0% – регоспитализации по поводу СН и 14,0% – сердечно-сосудистой смертности. Предикторами ККТ стали умеренная/тяжелая ФМР (отношение рисков – ОР 2,6 [1,4–4,9]; $p=0,002$), баллы по шкале оценки клинического состояния (ОР 1,14 [1,04–1,25]; $p=0,003$); на частоту регоспитализаций значимо влияли тяжелая ФМР (ОР 4,1 [1,7–10,2]; $p=0,002$), умеренная ФМР (ОР 2,7 [1,2–5,8]; $p=0,013$), уровень креатинина (ОР 0,990 [0,980–1,000]; $p=0,040$).

Заключение. Несмотря на имеющиеся ограничения, продемонстрирована значимость ПФМР как фактора, влияющего на клинические исходы у пациентов с СНсФВ и ФП. Исследование подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого состояния и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов.

Ключевые слова: митральная регургитация, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Адам С.Б., Тимофеева Т.М. Влияние предсердной функциональной митральной регургитации на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Терапевтический архив. 2025;97(8):618–626. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203337

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тимофеева Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины Медицинского института, врач отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова. E-mail: timtan@bk.ru

Сафарова Айтен Фуадовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины Медицинского института, врач отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова

Кобалава Жанна Давидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины Медицинского института

Адам Сулейман Билаль – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева Института клинической медицины Медицинского института

✉Tatiana M. Timofeeva. E-mail: timtan@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6586-7404

Ayten F. Safarova. ORCID: 0000-0003-2412-5986

Zhanna D. Kobalava. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Souleyman Bilal Adam. ORCID: 0009-0006-7552-0010

Impact of atrial functional mitral regurgitation on clinical outcomes in patients with HFpEF and atrial fibrillation during optimal drug therapy

Ayten F. Safarova, Zhanna D. Kobalava, Souleyman Bilal Adam, Tatiana M. Timofeeva✉

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and prognostic significance of atrial functional mitral regurgitation (AFMR) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and atrial fibrillation (AF) on the background of optimal drug therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 150 patients (age 75.5 ± 9.9 years, 54% men) with HFpEF with AF and AFMR on the background of optimal drug therapy. Clinical and demographic characteristics (including the scale of assessment of the clinical condition), laboratory and instrumental diagnostic results, and drug therapy were evaluated. MR was assessed as minor, moderate, or severe using a multiparametric approach, including an assessment of the effective area of the regurgitation hole and the MR fraction. The effect of AFMR on rehospitalization for HF, combined endpoint (CE) was studied [cardiovascular death (CVD) and rehospitalization] during the follow-up period of 589 (217–1039) days.

Results. Eighty (53.3%) patients had moderate AFMR, and 23 (15.3%) had severe AFMR. These patients had lower SBP and DBP values ($p=0.014$), and permanent AF was more common among them ($p=0.025$) compared with patients with minor MR. Independent predictors of moderate/severe AFMR were the constant form of AF (OR 3.3 [1.4–8.0]; $p=0.007$), end-systolic left ventricular distance (OR 3.0 [1.4–6.5]; $p=0.006$), taking antiplatelet agents (OR 0.11 [0.02–0.70]; $p=0.020$). The frequency of outcomes in the general group was 46.7% for CE, 34.0% for rehospitalization for HF, and 14.0% for CVD. The predictors of CE were moderate/severe FMR (HR 2.6 [1.4–4.9]; $p=0.002$), scores on the scale of assessment of the clinical condition (HR 1.14 [1.04–1.25]; $p=0.003$); severe FMR (HR 4.1 [1.7–10.2]; $p=0.002$), moderate FMR (HR 2.7 [1.2–5.8]; $p=0.013$), creatinine level (HR 0.990 [0.980–1.000]; $p=0.040$).

Conclusion. Despite the limitations, the importance of AFMR as a factor influencing clinical outcomes in patients with HFpEF and AF has been demonstrated. The present study highlights the need for further investigation of this condition and the development of personalized patient management strategies.

Keywords: mitral regurgitation, heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation

For citation: Safarova AF, Kobalava ZhD, Adam SB, Timofeeva TM. Impact of atrial functional mitral regurgitation on clinical outcomes in patients with HFpEF and atrial fibrillation during optimal drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):618–626. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203337

Введение

Функциональная митральная регургитация (ФМР) традиционно рассматривается в контексте систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Однако в последние годы все большее внимание уделяется предсердной форме ФМР, возникающей у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) даже при сохраненной систолической функции ЛЖ. В таких случаях митральная регургитация (МР) развивается вследствие дилатации левого предсердия (ЛП) и получила название предсердной ФМР (ПФМР) [3–5].

ФП и сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) представляют собой две взаимосвязанные эпидемии XXI в. Несмотря на это, современные клинические рекомендации не содержат четких указаний на необходимость дифференциации ПФМР от вторичной желудочковой ФМР. В то же время ПФМР, развивающаяся на фоне миопатии ЛП, может являться ключевым звеном в патогенезе СН у пациентов с ФП и сохраненной фракцией выброса (ФВ) [6].

В последние годы патологическое значение ПФМР при СН привлекает все больше внимания. Однако данных о клинических характеристиках этого состояния, его прогностической значимости и влиянии на течение СНсФВ остается недостаточно.

Цель исследования – оценить клинко-прогностическое значение ПФМР у пациентов с СНсФВ и ФП на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование последовательно включены пациенты с СНсФВ с ФП и ПФМР на фоне оптимальной медикаментозной терапии из базы данных Центра сердечной недостаточности Университетской клиники РУДН (ранее – ГКБ им. В.В. Виноградова), госпитализированные в кардиологическое и терапевтическое отделения с

декомпенсацией хронической СН с 2020 по 2023 г. Диагноз СНсФВ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. Для характеристики ПФМР при выписке в контексте СНсФВ и ФП использовали следующие параметры:

- а) сохраненная ФВ ЛЖ;
- б) дилатация обоих предсердий;
- в) отсутствие органических заболеваний митрального клапана (МК) [6].

Пациенты с органическими и дегенеративными изменениями МК, анамнезом инфаркта миокарда и региональным нарушением сократимости ЛЖ, верифицированным диагнозом кардиомиопатии, с имплантацией внутрисердечного устройства и операцией на сердце исключены.

Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Оценивались следующие показатели из базы данных: клинко-демографическая характеристика пациентов (в том числе определение функционального класса – ФК СН по сумме баллов согласно шкале оценки клинического состояния пациента – ШОКС в индексную госпитализацию), результаты лабораторной и инструментальной диагностики, медикаментозная терапия.

Комплексная трансторакальная эхокардиография выполнена в соответствии с современными рекомендациями на аппарате экспертного класса VIVID E90 (GE Healthcare). Систолическая функция ЛЖ оценивалась по методу Симпсона полуавтоматическим методом. Объем ЛП определялся методом двухплоскостных дисков и индексировался по площади поверхности тела. МР оценивалась как незначительная, умеренная или тяжелая с использованием многопараметрического подхода, включая оценку эффективной площади отверстия регургитации с использованием метода проксимальной изоскоростной площади поверхности, объема и фракции МР [8]. Для статистического анализа в настоящем исследовании градация МР оценена следующим образом: незначительная – 1, умеренная – 2 и тяжелая – 3.

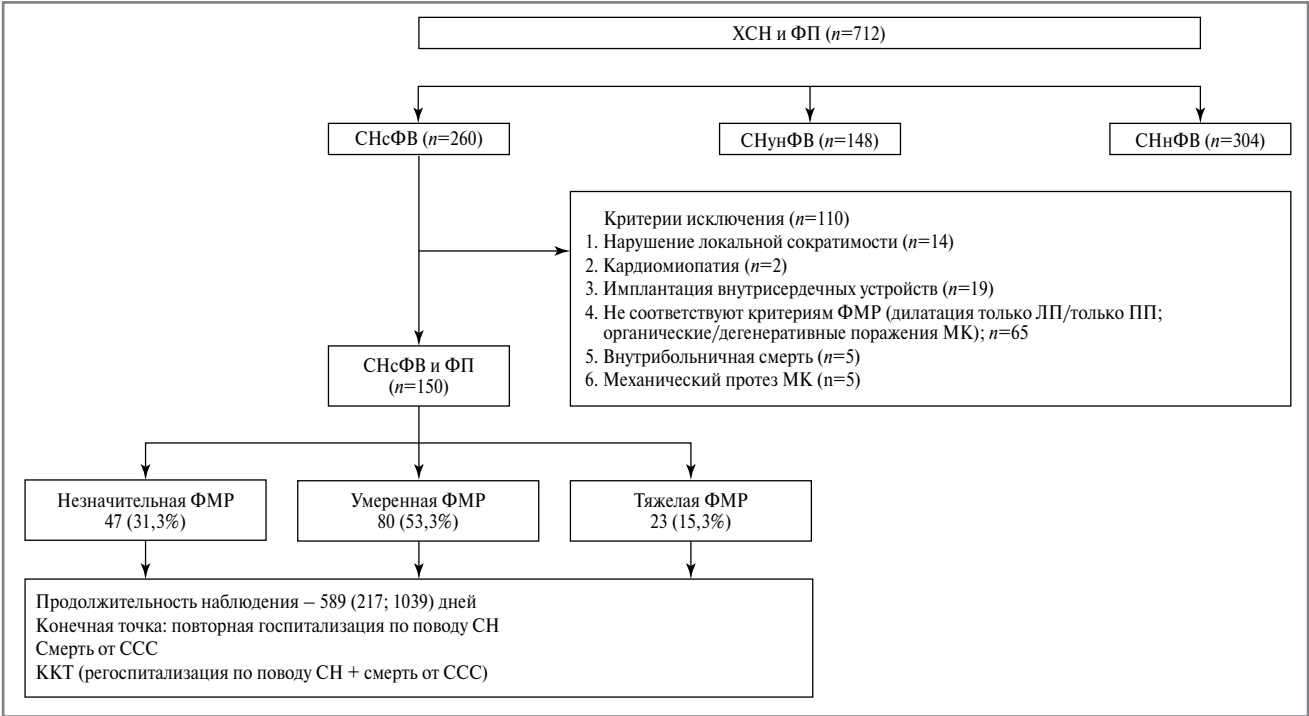


Рис. 1. Дизайн исследования.
Примечание. СНнФВ – СН со сниженной ФВ ЛЖ;
СНунФВ – СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.
Fig. 1. Research design.

В исследование согласно критериям включения и исключения вошли 150 пациентов. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и характеристики терапии при выписке представлены в **табл. 1–3**.
Основными оцениваемыми исходами являлись регоспитализация по поводу СН и комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала регоспитализацию по поводу СН и сердечно-сосудистую смертность (ССС). Данные получены в Единой медицинской информационно-аналитической системе, а также по данным телефонных контактов за период наблюдения, медиана которого составила 589 дней.

Статистический анализ
Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS (версия 27.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (*M*) и стандартное отклонение среднего значения – *SD* (при нормальном распределении) или как медиану (*Me*) и интерквартильный размах – *IQR* (при асимметричном распределении). Проверка распределений выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (абс.) и относительными (%) значениями.
Достоверность различий между группами по количественным переменным оценивали при помощи *U*-критерия Манна–Уитни (при нормальном распределении) или *t*-критерия Стьюдента (при асимметричном распределении); по качественным переменным – при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2)/точного критерия Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Значимым считали $p < 0,05$.
Направление и силу корреляции между показателями рассчитывали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (непараметрический корреляционный анализ).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Показатели	Значения
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>SD</i>	75,5±9,9
Мужчины, абс. (%)	81 (54,0)
ИМТ, кг/м², <i>M</i> ± <i>SD</i>	34,8±7,4
Курение, абс. (%)	26 (17,4)
САД, мм рт. ст., <i>Me</i> (<i>IQR</i>)	130 (119; 147)
ДАД, мм рт. ст., <i>Me</i> (<i>IQR</i>)	69 (63; 80)
Баллы ШОКС	7±3
ШОКС, абс. (%) ФК I/ФК II/ФК III/ФК IV	11 (7,3)/49 (32,7)/58 (38,7)/30 (20,0)
ГБ, абс. (%)	139 (92,6)
СД 2-го типа, абс. (%)	53 (35,3)
Впервые выявленная ФП, абс. (%)	22 (14,7)
Пароксизмальная ФП, абс. (%)	32 (21,3)
Персистирующая ФП, абс. (%)	5 (3,3)
Постоянная ФП, абс. (%)	91 (60,7)
Анемия, абс. (%)	38 (25,9)
ХБП, абс. (%)	77 (51,3)
Креатинин, мкмоль/л, <i>Me</i> (<i>IQR</i>)	99 (84; 121)
СКФ, СКД-EPI, мл/мин/1,73 м³, <i>M</i> ± <i>SD</i>	56,2±19,1
NT-proBNP, пг/мл, <i>Me</i> (<i>IQR</i>)	1194 (450; 2270)

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 8: ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон.

Таблица 2. Эхокардиографическая характеристика пациентов (n=150)
Table 2. Echocardiographic characteristics of patients (n=150)

Показатели	Значение
ФВ ЛЖ, %, <i>Me (IQR)</i>	55 (52; 57)
ТМЖП, см, <i>Me (IQR)</i>	1,3 (1,2; 1,5)
ТЗСЛЖ, см, <i>Me (IQR)</i>	1,1 (1,0; 1,3)
КДР ЛЖ, см, <i>Me (IQR)</i>	4,7 (4,3; 5,1)
КСР ЛЖ, см, <i>M±SD</i>	3,1±0,6
ИММ ЛЖ, г/м², <i>M±SD</i>	118,2±33,2
ОТС ЛЖ, <i>M±SD</i>	0,5±0,1
СДЛА, мм рт. ст., <i>M±SD</i>	54±20
ПЗР ЛП, см, <i>Me (IQR)</i>	4,6 (4,3; 4,9)
ИОЛП, мл/м², <i>Me (IQR)</i>	41 (36; 53)
ПП, поперечный размер, см, <i>Me (IQR)</i>	4,6 (4,1; 5,2)
ПП, продольный размер, см, <i>Me (IQR)</i>	5,8 (5,3; 6,4)

Примечание. Здесь и далее в табл. 5–7: ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда ЛЖ, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ПЗР ЛП – переднезадний размер ЛП, ИОЛП – индексированный объем ЛП, ПП – правое предсердие.

Прогнозирование вероятности выживания определяли методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Влияние изучаемых параметров на риск развития конечных точек оценивали при одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса с определением отношения рисков (ОР). Зависимость бинарного показателя от количественных или категориальных показателей выявлялась по данным одно- и многофакторной бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Из 150 пациентов с СНсФВ и ФП у 47 (31,3%) регистрировалась незначительная, у 80 (53,3%) – умеренная, у 23 (15,3%) – тяжелая ПФМР. Пациенты с умеренной/тяжелой ПФМР имели более низкие значения систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), большую частоту постоянной формы ФП (табл. 4, 5).

Для выявления ассоциации тяжести ПФМР выполнен корреляционный анализ (табл. 6).

Результаты однофакторного и многофакторного бинарного логистического анализа в отношении умеренной/тяжелой ПФМР представлены в табл. 7.

В течение периода наблюдения (*Me* 589 дней; *IQR* 217; 1039 дней) после выписки у 46,7% пациентов зарегистрирована ККТ, у 34% – регоспитализации по поводу СН и у 14% – смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Корреляционный анализ для выявления предикторов изучаемых конечных точек представлен в табл. 8.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении изучаемых исходов представлены в табл. 9, 10.

Таблица 3. Характеристика терапии при выписке (n=150)
Table 3. Characteristics of therapy at discharge (n=150)

Группа препаратов	В стационаре, абс. (%)
β-АБ	125 (83,3)
иАПФ/БРА	71 (47,3)/49 (32,7)
АРНИ	17 (11,3)
АМКР	94 (62,7)
Петлевые диуретики	144 (96,0)
Тиазидные диуретики	12 (8,0)
Дигоксин, внутрь	25 (17,0)
Спиронолактон/эплеренон	94 (63,0)
Антиагреганты	11 (7,3)
Антикоагулянты	144 (96,0)
Статины	85 (56,7)

Примечание. β-АБ – β-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Зависимость риска развития повторной госпитализации по поводу СН от тяжести ПФМР, оцененная с помощью Log-Rank критерия Мантеля–Кокса, оказалась статистически значимой ($p=0,004$). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что среднее время повторной госпитализации по поводу СН у пациентов с тяжелой ПФМР являлось минимальным и составило 627±95 дней (95% ДИ 441–812), у пациентов с умеренной и незначительной ПФМР безрецидивный период оказался значимо длиннее и составил соответственно 949±67 (95% ДИ 817–1080) и 1224±62 дня (95% ДИ 1102–1345). Бессобытийная выживаемость в зависимости от тяжести МР показана на кривых Каплана–Мейера (рис. 2).

Зависимость риска развития ККТ от тяжести ПФМР оказалась статистически значимой (Log-Rank 13,75; $p=0,001$). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ показал, что среднее время наступления ККТ у пациентов с тяжелой и умеренной ФМР составило 503±88 (95% ДИ 330–677) и 773±67 дней (95% ДИ 642–904) соответственно, у пациентов с незначительной ФМР бессобытийный период оказался значимо длиннее и составил 1124±73 дня (95% ДИ 981–1266); рис. 3.

Обсуждение

В ретроспективном исследовании проанализирована клинико-прогностическая значимость ПФМР у пациентов с СНсФВ и ФП на фоне медикаментозной терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что ПФМР является важным патофизиологическим механизмом, влияющим на течение СНсФВ и неблагоприятные исходы. Согласно нашим данным умеренная и тяжелая ПФМР встречалась у 53,3 и 15,3% пациентов соответственно.

Распространенность МР у пациентов с СНсФВ оценивалась в недавних исследованиях и регистрах. Так, Z. Balogh и

Таблица 4. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от тяжести МР
Table 4. Comparative clinical and demographic characteristics of patients depending on the severity of mitral regurgitation

Показатель	ПФМР			p
	незначительная (n=47)	умеренная (n=80)	тяжелая (n=23)	
Возраст, лет, M±SD	76,3±11	75,8±9,3	72,4±9,8	0,482
Мужчины, абс. (%)	30 (63,8)	42 (52,5)	9 (39,1)	0,139
ИМТ, кг/м², M±SD	34,8±7,6	34,3±7,5	33,0±6,9	0,674
САД, мм рт. ст., Me (IQR)	134 (122; 147)	131 (122; 150)	119 (106; 136)	0,014* p _{т-н} =0,018 p _{т-у} =0,021
ДАД, мм рт. ст., Me (IQR)	70 (65; 79)	70 (63; 83)	63 (56;72)	0,014* p _{т-н} =0,025 p _{т-у} =0,016
Курение, абс. (%)	6 (12,8)	12 (15,2)	8 (34,8)	0,055
Баллы ШОКС, абс. (%)	7±3	7±2	8±3	0,671
ГБ, абс. (%)	45 (95,7)	72 (91,1)	22 (95,7)	0,538
СД, абс. (%)	16 (34,0)	30 (37,5)	7 (30,4)	0,802
Анемия, абс. (%)	10 (21,3)	22 (28,6)	6 (26,1)	0,667
ХБП, абс. (%)	25 (53,2)	43 (53,8)	9 (39,1)	0,444
ФП, абс. (%)				0,025*
впервые выявленная	7 (31,8)	11 (50,0)	4 (18,2)	p=0,065
пароксизмальная	18 (56,3)	12 (37,5)	2 (6,3)	p _{н-у} =0,009*
персистирующая	2 (40,0)	3 (60,0)	0	p _{н-у} =0,061*
постоянная	20 (22,0)	54 (59,3)	17 (18,7)	p _{н-у} =0,018*
NT-proBNP, пг/мл, Me (IQR)	1248 (345; 2771)	1223 (444; 2276)	833 (500; 1957)	0,739
Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR)	98 (81; 117)	99 (80; 124)	102 (90; 118)	0,806
СКФ CKD-EPI, мл/мин/1,73 м², M±SD	55,9±21,8	56,2±18,5	56,8±15,4	0,913
Глюкоза, ммоль/л, Me (IQR)	5,9 (5,2; 6,9)	6,2 (5,5; 7,4)	6,4 (5,3; 9,9)	0,376

Примечание. p_{н-у} – сравнение пациентов с незначительной и умеренной регургитацией, p_{н-т} – сравнение пациентов с незначительной и тяжелой регургитацией; *здесь и далее в табл. 5: различия статистически значимы (p<0,050).

Таблица 5. Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров в зависимости от тяжести МР
Table 5. Comparative characteristics of echocardiographic parameters depending on the severity of mitral regurgitation

Показатель	ПФМР			p
	незначительная (n=47)	умеренная (n=80)	тяжелая (n=23)	
ФВ ЛЖ, %, Me (IQR)	55 (54; 60)	55 (51; 58)	55 (51; 55)	0,191
КДР ЛЖ, см, Me (IQR)	4,6 (4,3; 4,9)	4,9 (4,5; 5,4)	4,8 (4,4; 5,0)	0,254
КСР ЛЖ, см, Me (IQR)	2,8 (2,6; 3,3)	3,2 (2,9; 3,7)	3,1 (2,8; 3,5)	0,038* p _{н-у} =0,011*
ИММ ЛЖ, г/м², Me (IQR)	109 (98; 137)	119 (100; 147)	111 (95; 124)	0,377
ОТС ЛЖ, Me (IQR)	0,39 (0,36; 0,49)	0,44 (0,40; 0,55)	0,48 (0,43; 0,57)	0,944
ИОЛП мл/м², Me (IQR)	36,1 (33,0; 42,0)	40,8 (36,0; 53,0)	42 (38,5; 49,0)	0,489
СДЛА, мм рт. ст., Me (IQR)	34 (31; 51)	51 (38; 62)	52 (45; 57)	0,386
ПП, поперечный размер, см	4,0 (3,9; 4,5)	4,6 (4,1; 4,8)	4,6 (4,3; 4,5)	0,522
ПП, продольный размер, см	5,4 (5,2; 5,7)	6,0 (5,3; 6,5)	5,6 (5,5; 6,9)	0,573
ПЗР ЛП, см, Me (IQR)	4,2 (4,0; 4,7)	4,6 (4,2; 5,1)	4,8 (4,4; 5,0)	0,227

Таблица 6. Взаимосвязь тяжести ПФМР с изучаемыми параметрами
Table 6. Relationship between atrial functional mitral regurgitation severity with the studied parameters

ПФМР	Параметр	R	p
Умеренная/тяжелая	Постоянная форма ФП	0,250	0,002
	КСР ЛЖ	0,233	0,009
	ПЗР ЛП	0,181	0,028
	Прием антиагрегантов	-0,196	0,016
	Прием АРНИ	0,196	0,017

Таблица 7. Изменения рисков умеренной/тяжелой ПФМР у исследуемых пациентов в зависимости от влияния отдельных факторов
Table 7. Changes in the risks of moderate/severe atrial functional mitral regurgitation in the studied patients, depending on the influence of individual factors

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Постоянная форма ФП	3,0	1,5–6,1	0,003	3,3	1,4–8,0	0,007
КСР ЛЖ	2,5	1,2–5,1	0,011	3,0	1,4–6,5	0,006
Прием антиагрегантов	0,23	0,06–0,83	0,025	0,11	0,02–0,70	0,020

Таблица 8. Корреляционные связи исходов с клиническими параметрами
Table 8. Correlations of outcomes with clinical parameters

Исход	Показатель	R	p
ССС	ХБП	0,201	0,014
	СКФ	-0,253	0,002
	Креатинин	0,219	0,007
	Курение	0,182	0,026
	ФК IV (ШОКС)	0,231	0,005
Регоспитализация по поводу СН	Креатинин	-0,186	0,023
	ПФМР	0,258	0,001
	Тяжелая ПФМР	0,163	0,046
	ФП	0,170	0,037
	Постоянная форма ФП	0,175	0,033
ККТ	ПФМР	0,286	<0,001
	Курение	0,176	0,032
	ШОКС	0,186	0,023
	ФК II (ШОКС)	-0,167	0,041

Таблица 9. Изменения рисков повторной госпитализации по причине СН у исследуемых пациентов в зависимости от влияния отдельных факторов
Table 9. Changes in the risks of re-hospitalization of heart failure in the studied patients, depending on the influence of individual factors

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Тяжелая ПФМР	2,1 (1,1–4,0)	0,025	4,1 (1,7–10,2)	0,002
Постоянная форма ФП	2,0 (1,1–3,7)	0,029		
Умеренная ПФМР			2,7 (1,2–5,8)	0,013

*Здесь и далее в табл. 10: в многофакторный анализ включены статистически значимые корреляции.

Таблица 10. Изменения рисков ККТ у исследуемых пациентов в зависимости от влияния отдельных факторов
Table 10. Changes in combined endpoint risks in the studied patients depending on the influence of individual factors

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
ПФМР	1,9 (1,4–2,7)	<0,001		
Умеренная/тяжелая ПФМР	2,8 (1,5–5,3)	0,001	2,6 (1,4–4,9)	0,002
Курение	1,8 (1,1–3,2)	0,030		
ШОКС	1,14 (1,04–1,24)	0,003	1,14 (1,04–1,25)	0,003
ФК II (ШОКС)	0,55 (0,32–0,95)	0,033		

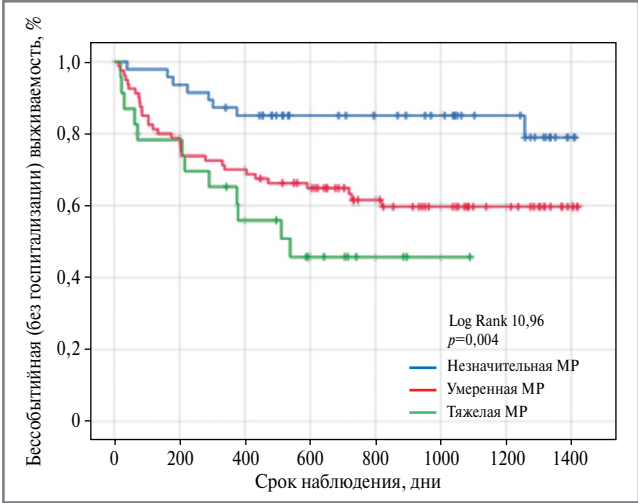


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие бессобытийную (без регоспитализации по поводу СН) выживаемость в зависимости от тяжести ФМР.
Fig. 2. Kaplan–Mayer curves characterizing event-free (without rehospitalization for heart failure) survival depending on the severity of functional mitral regurgitation.

соавт. в ретроспективном одноцентровом анализе обнаружили высокую распространенность более чем умеренной МР (36,3%) у 270 пациентов с СНсФВ [9]. В исследовании ТОРСАТ тяжесть МР оценена у 935 пациентов, и среди них более чем умеренная МР присутствовала у 71 (12%) пациента [10]. Р. Bartko и соавт. в обсервационном когортном исследовании наблюдали 61% случаев умеренной МР, тогда как в когорте из 7362 пациентов с СНсФВ выявлено только 4,5% случаев тяжелой МР [11].

В ретроспективном анализе 280 последовательных пациентов с СНсФВ, направленных в лабораторию катетеризации клиники Мейо, у 42% ($n=117$) пациентов выявлена МР от незначительной до умеренной. Важно подчеркнуть, что миопатия ЛП в этой группе пациентов оказалась более выражена по сравнению с пациентами с отсутствием МР [12].

Хотя представленные данные нельзя полностью отнести к ПФМР, разумно предположить, что МР, описанная в этих исследованиях, может иметь функциональные особенности. В совокупности эти данные указывают на значительную распространенность МР у пациентов с диагнозом СНсФВ, что подчеркивает общие патологические механизмы этих состояний. Определение фактической частоты ФМР является сложной задачей из-за различий в отборе пациентов, методологиях, классификации тяжести МР и отсутствия продольных данных [13].

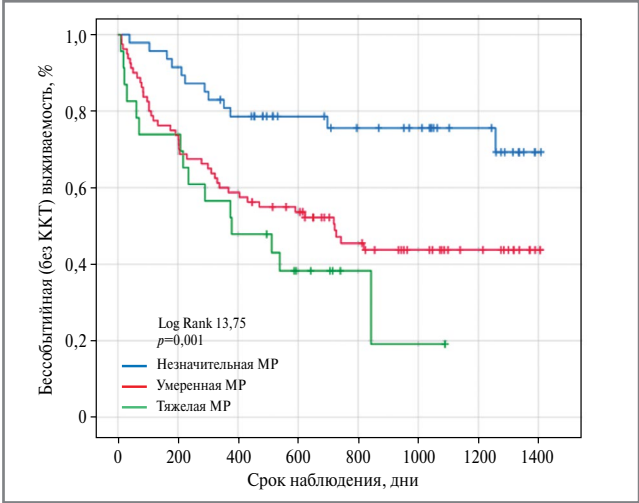


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие бессобытийную (без ККТ) выживаемость в зависимости от тяжести ФМР.
Fig. 3. Kaplan–Mayer curves characterizing event-free (without a combined endpoint) survival depending on the severity of functional mitral regurgitation.

В нашем исследовании пациенты с более выраженной ПФМР имели более низкие значения САД и ДАД, а также чаще страдали постоянной формой ФП. Это согласуется с гипотезой, что прогрессирующая дилатация ЛП и его фиброзные изменения приводят к утяжелению регургитации, снижая компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы [14].

Наличие ПФМР при СНсФВ служит дополнительным индикатором развития миопатии ЛП, что в свою очередь приводит к нарушению гемодинамики [12]. В ряде исследований показано, что только у 1/2 пациентов с ПФМР в анамнезе имела ФП [15, 16]. Функциональная МР у пациентов с СНсФВ отражает миопатию ЛП даже при отсутствии ФП и связана с большей гемодинамической тяжестью заболевания и худшим функциональным потенциалом [12].

По данным М. Tamargo и соавт., ПФМР независимо от степени тяжести связана с худшими результатами. В исследовании авторами показано, что терапия, направленная на лечение ФМР при СНсФВ, снижает степень миопатии ЛП и улучшает клинические исходы. В то же время не получены данные, определяющие причинно-следственную связь между ПФМР, миопатией ЛП и СНсФВ. Высказано предположение, что существует двунаправленная связь между ПФМР и миопатией ЛП [12]. Для решения этих вопросов необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Аналогично К. Kajimoto и соавт. показано, что даже незначительная ФМР связана с повышенным риском неблагоприятных исходов у пациентов с СНсФВ [17].

Результаты нашего исследования подчеркивают важность раннего выявления ПФМР у пациентов с СНсФВ и ФП. Перспективными представляются разработка алгоритмов диагностики и стратификации риска у пациентов с ПФМР и СНсФВ, оценка влияния катетерной абляции ФП на выраженность ФМР и прогноз, а также изучение эффективности интервенционных методов коррекции ПФМР (например, транскатетерная пластика МК) у данной категории пациентов.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Ретроспективный анализ ограничивает возможность выявления причинно-следственных связей между ПФМР и клиническими исходами. Несмотря на применение многофакторного анализа, остается вероятность наличия неконтролируемых факторов, которые могли повлиять на результаты.

Исследование проводилось на базе данных одного медицинского центра, что может ограничивать его обобщаемость. Полученные данные могут не в полной мере отражать клиническую картину в других популяциях пациентов с СНсФВ и ФП, особенно в условиях различий в тактике ведения пациентов в разных медицинских учреждениях.

Исследование не предусматривало последовательную эхокардиографическую оценку пациентов в динамике, что ограничивает возможность анализа прогрессирования ФМР и его влияния на течение заболевания. Долгосрочные изменения структуры и функции предсердий, а также их связь с тяжестью ФМР остаются неизученными.

Хотя все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с актуальными рекомендациями, возможны индивидуальные различия в дозировках и приверженности лечению, которые могли повлиять на исходы. Кроме того, не оценивалось влияние интервенционных методов лечения (например, катетерной абляции ФП или коррекции МР) на долгосрочный прогноз.

В исследовании не анализировались некоторые потенциально значимые факторы, такие как степень фиброза миокарда ЛП (по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием), биомаркеры ремоделирования сердца и воспаления, которые могли бы дополнительно пояснить механизмы ПФМР и ее влияние на течение СНсФВ.

Несмотря на четкие критерии включения и исключения, пациенты с СНсФВ и ФП представляют собой неоднородную популяцию с разными фенотипами заболевания.

Это могло повлиять на вариабельность исходов и ограничить возможность экстраполяции результатов на более широкую группу пациентов.

Заключение

Несмотря на указанные ограничения, наше исследование демонстрирует важность ПФМР как фактора, влияющего на клинические исходы у пациентов с СНсФВ и ФП. Оно подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого состояния и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов.

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 ФГАОУ ВО РУДН (протокол №3 от 23.12.2021). 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 of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol No. 3 dated 23.12.2021). 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.

Список сокращений

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ККТ –комбинированная конечная точка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МК – митральный клапан

МР – митральная регургитация

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПФМР – предсердная функциональная митральная регургитация

САД – систолическое артериальное давление

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ССС – сердечно-сосудистая смерть

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФМР – функциональная митральная регургитация

ФП – фибрилляция предсердий

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, et al. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J*. 1991;122(3 Pt. 1):763-71. DOI:10.1016/0002-8703(91)90523-k
2. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):581-7. DOI:10.1093/eurjhf/hfp051
3. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1474-81. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.032
4. Kilic A, Schwartzman DS, Subramaniam K, Zenati MA. Severe functional mitral regurgitation arising from isolated annular dilatation. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1343-5. DOI:10.1016/j.athoracsur.2010.03.026
5. Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, Sato N; Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Ischemic or nonischemic functional mitral regurgitation and outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2017;120(5):809-16. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.05.051
6. Riccardi M, Cikes M, Adamo M, et al. Functional mitral regurgitation and heart failure with preserved ejection fraction: clinical implications and management. *J Card Fail*. 2024;30(7):929-39. DOI:10.1016/j.cardfail.2024.02.024
7. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162 [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach T.M, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162
8. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, et al. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(11):1704-33. DOI:10.1007/s00392-021-01841-y
9. Balogh Z, Mizukami T, Bartunek J, et al. Mitral valve repair of atrial functional mitral regurgitation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Med*. 2020;9(11):3432. DOI:10.3390/jcm9113432
10. Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-73. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.063
11. Bartko PE, Heitzinger G, Pavo N, et al. Treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1421. DOI:10.1136/bmj.n1421
12. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):489-98. DOI:10.1002/ehf.1699
13. Sannino A, Smith RL 2nd, Schiattarella GG, et al. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1130-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2976
14. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial failure as a clinical entity: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):222-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.013
15. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2194-202. DOI:10.1093/eurheartj/ehz314
16. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Enriquez-Sarano M. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391(10124):960-9. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30473-2
17. Kajimoto K, Sato N, Takano T; Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1051-9. DOI:10.1002/ehf.562

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-морфологические особенности и функциональные показатели у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Баррета

А.С. Трухманов, А.В. Параскевова[✉], О.А. Сторонова, А.Б. Пономарев, А.А. Макушина, В.Т. Ивашкин

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

Аннотация

Цель. На основе анализа клинических проявлений и результатов морфофункциональной диагностики разработать стратегию лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), направленную на предотвращение развития и прогрессирования кишечной метаплазии (КМ) эпителия пищевода.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 человек с диагнозом ГЭРБ. После выполнения эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и последующим морфологическим анализом слизистой оболочки пищевода сформированы 2 группы: пациенты с ГЭРБ, осложненной КМ, также известной как пищевод Баррета ($n=19$), пациенты с ГЭРБ без КМ ($n=31$). Всем участникам проведены манометрия пищевода высокого разрешения и 24-часовая pH-импедансометрия.

Результаты. В ходе исследования обнаружено, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, жалобы на интенсивную изжогу и затруднения при глотании возникали чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без КМ. Согласно данным манометрии, давление покоя нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с ГЭРБ и КМ (15,1 [1,3; 36,4] мм рт. ст.) оказалось ниже, чем у пациентов с ГЭРБ без КМ (20,3 [5,5; 42,1] мм рт. ст.). Это различие статистически значимо ($p=0,002$). У пациентов с ГЭРБ и КМ моторика пищевода менее эффективна: это выражалось в снижении интегральной сократимости дистального сегмента пищевода до 276,5 [0,2; 567,7] мм рт. ст.×с×см, в то время как у пациентов с ГЭРБ без КМ этот показатель значительно выше: 942,5 [47,3; 3759,7] мм рт. ст.×с×см. Затруднения при глотании сопровождалось снижением эффективности моторики пищевода. У пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, наблюдалось большее количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов по сравнению с пациентами без КМ (72,5 [53,5; 91,5] против 54,2 [29,9; 78,3]; $p=0,036$). Также у них больше процент времени с $pH<4,0$ в пищеводе (14,5 [9,7; 19,3] против 10,3 [5,6; 14,9]; $p=0,028$) и более высокие значения индекса DeMeester (35,4 [1,9; 114,5] против 15,1 [0,2; 47,7]; $p=0,004$).

Заключение. ГЭРБ – мультифакторное заболевание с первичным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Кислотный характер рефлюктата может влиять на развитие кишечного типа метаплазии эпителия.

Ключевые слова: ГЭРБ, метаплазия, пищевод Баррета, манометрия пищевода, 24-часовая pH-импедансометрия

Для цитирования: Трухманов А.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А., Пономарев А.Б., Макушина А.А., Ивашкин В.Т. Клинико-морфологические особенности и функциональные показатели у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Баррета. Терапевтический архив. 2025;97(8):627–634. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203299

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – наиболее частая причина посещения пациентами поликлиник. Согласно последнему метаанализу, обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% [95% доверительный интервал (ДИ) 12,47–15,56] [1]. Симптомы ГЭРБ снижают качество жизни и могут требовать изменения образа жизни, пожизненного приема лекарств, а также хирургического вмешательства [2].

Одно из грозных осложнений ГЭРБ – пищевод Баррета (ПБ), который, в свою очередь, повышает риск развития

аденокарциномы пищевода (АКП). Под термином ПБ принято обозначать состояние, при котором происходит замещение многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим кишечного типа [3]. Согласно метаанализу L. Eusebi и соавт. (2021 г.), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ 5,4–9,3%), тогда как эндоскопические признаки ПБ выявляются у 12,0% больных (95% ДИ 5,5–20,3%) [4].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация относит ПБ к факторам риска развития АКП, выделяя его как факультативное предраковое заболевание. В России за-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Параскевова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины. E-mail: paraskevova.anna@mail.ru

Трухманов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней

Сторонова Ольга Андреевна – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Пonomarev Андрей Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова

Макушина Анастасия Алексеевна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

[✉]Anna V. Paraskevova. E-mail: paraskevova.anna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1662-2352

Alexander S. Trukhmanov. ORCID: 0000-0003-3362-2968

Olga A. Storonova. ORCID: 0000-0002-0960-1166

Andrey B. Ponomarev. ORCID: 0000-0002-4242-5723

Anastasiia A. Makushina. ORCID: 0000-0002-1390-2981

Vladimir T. Ivashkin. ORCID: 0000-0002-6815-6015

Clinical and morphological features and functional parameters in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus

Alexander S. Trukhmanov, Anna V. Paraskevova✉, Olga A. Storonova, Andrey B. Ponomarev, Anastasiia A. Makushina, Vladimir T. Ivashkin

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

Abstract

Aim. To develop a treatment strategy based on the analysis of clinical manifestations and the results of morphofunctional diagnostics for patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) aimed at preventing the development and progression of intestinal metaplasia (IM) of the esophageal epithelium.

Materials and methods. The study included 50 subjects diagnosed with GERD. After esophagogastroduodenoscopy with biopsy and subsequent morphological examination of the esophageal mucosa, two groups were formed: patients with GERD complicated by IM, also known as Barrett's esophagus ($n=19$), patients with GERD without IM ($n=31$). All participants underwent high-resolution esophageal manometry and 24-hour impedance pH monitoring.

Results. The study found that in patients with GERD complicated by IM, complaints of intense heartburn and difficulty swallowing occurred more often than in patients with GERD without IM. According to manometry, the resting pressure of the lower esophageal sphincter in patients with GERD and IM (15.1 [1.3; 36.4] mmHg) was lower than in patients with GERD without IM (20.3 [5.5; 42.1] mmHg). This difference was statistically significant ($p=0.002$). In patients with GERD and IM, esophageal motility is less effective; this was translated in a decrease in the distal contractile integral of the esophagus to 276.5 [0.2; 567.7] mmHg $\times$ s $\times$ cm, while in patients with GERD without IM, it was much higher: 942.5 [47.3; 3759.7] mmHg $\times$ s $\times$ cm. Difficulties in swallowing were associated with a reduced effectiveness of esophageal motility. In patients with GERD complicated by IM, more acid gastroesophageal refluxes were observed compared to patients without IM (72.5 [53.5; 91.5] vs 54.2 [29.9; 78.3]; $p=0.036$). They also have a greater percentage of time with pH<4.0 in the esophagus (14.5 [9.7; 19.3] vs 10.3 [5.6; 14.9]; $p=0.028$) and higher DeMeester index values (35.4 [1.9; 114.5] vs 15.1 [0.2; 47.7]; $p=0.004$).

Conclusion. GERD is a multifactorial disease with a primary impairment of the motor function of the upper gastrointestinal tract. The acidic reflux may affect the development of the intestinal type of epithelial metaplasia.

Keywords: GERD, metaplasia, Barrett's esophagus, esophageal manometry, 24-hour impedance pH monitoring

For citation: Trukhmanov AS, Paraskevova AV, Storonova OA, Ponomarev AB, Makushina AN, Ivashkin VT. Clinical and morphological features and functional parameters in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):627–634. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203299

болеваемость раком пищевода в 2010 г. составляла 5,2 на 100 тыс. населения, а в 2020 г. – 5,4 на 100 тыс. населения [5]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 0,96%, рост заболеваемости за 10 лет – 10,18% [6].

ПБ – это диагноз, требующий морфологического подтверждения, что делает обязательным проведение гистологического исследования биоптатов пищевода. Морфологического исследования требуют не только очаги метаплазированного эпителия, но и все подозрительные участки слизистой оболочки пищевода. Биопсию необходимо проводить при отсутствии в пищеводе активного воспаления, так как оно маскирует метаплазию и дисплазию эпителия [7]. В исследование, проведенное S. Bhat и соавт., включены 8522 пациента с цилиндроклеточной метаплазией (ЦКМ) эпителия пищевода. Из них у больных с желудочной метаплазией АКП выявлена в 0,07% случаев, что достоверно ниже, чем у больных с кишечной метаплазией (КМ), – 0,38% ($p<0,001$) [8]. Результаты исследований P. Chandrasoma и M. Westerhoff также продемонстрировали, что риском развития дисплазии эпителия пищевода и малигнизации обладает только кишечный тип метаплазии, содержащий бокаловидные клетки [9, 10].

Изжога и регургитация кислым содержимым – основные характерные симптомы ГЭРБ. Изжога – традиционный основной симптом, оцениваемый в клинических исследованиях, проводимых у пациентов с ГЭРБ [11, 12], это типичный симптом ГЭРБ с высокой чувствительностью и специфичностью [13]. Однако характерные клинические признаки ГЭРБ, осложненной развитием КМ, отсутствуют. При этом некоторые авторы отмечают, что пациенты с рефлюкс-эзофагитом, осложненным КМ, предъявляют жалобы на изжогу значительно реже, чем пациенты с ГЭРБ без КМ. Высказывается мнение о том, что специализиро-

ванный цилиндрический эпителий кишечного типа может обладать более высокой устойчивостью к повреждающему действию патологического гастроэзофагеального рефлюксата по сравнению с многослойным плоским эпителием пищевода [14, 15]. В связи с этим важно выявить особенности клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, по сравнению с пациентами с ГЭРБ без КМ плоского эпителия пищевода.

При рефлюкс-эзофагите повреждение слизистой оболочки пищевода может быть результатом воздействия различных типов рефлюксатов (кислого, слабокислого или слабощелочного). В ходе исследования M. Vaezi и J. Richter продемонстрировали, что у пациентов с осложненным течением ГЭРБ выявлены как кислые, так и слабокислые, и слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР). При этом кислые рефлюксы преобладали у больных с осложненным течением ГЭРБ ($n=11$) по сравнению с пациентами с неосложненной ГЭРБ ($n=9$) и здоровыми добровольцами ($n=12$) [16].

ГЭР – основной этиопатогенетический фактор, способствующий развитию ПБ. Несмотря на это, не у всех пациентов с ГЭР развивается КМ. Продолжается дискуссия о том, какие рефлюксы – кислотные или щелочные – имеют большее значение в развитии КМ слизистой оболочки. Изучение клинико-морфологических и функциональных особенностей пациентов с ПБ позволяет выявить группы риска и оптимизировать подходы к диагностике и лечению.

«Золотым стандартом» диагностики, направленным на выявление патологического ГЭР, считается метод внутрипищеводной суточной рН-метрии. Основным показателем суточной рН-метрии – процент времени с рН<4,0 в пищеводе (АЕТ – acid exposure time). Согласно Лионскому консенсусу, АЕТ<4% – норма, 4–6% – сомнительно в установлении

диагноза ГЭРБ, >6% характерно для ГЭРБ [17]. Для оценки экспозиции кислых ГЭР используют обобщенный показатель, индекс DeMeester, включающий в себя следующие параметры: общий процент времени исследования, в течение которого регистрируют $\text{pH}<4,0$ в пищеводе, процент времени исследования, во время которого регистрируют $\text{pH}<4,0$ в горизонтальном и вертикальном положении тела, общее количество кислых ($\text{pH}<4,0$) ГЭР за сутки, количество кислых ГЭР продолжительностью >5 мин, длительность наиболее продолжительного кислого ГЭР за сутки [18]. Существуют работы, демонстрирующие, что у пациентов с ГЭРБ и нарушениями двигательной функции пищевода (неэффективная перистальтика пищевода) отмечается увеличение АЕТ, что ведет к удлинению пищевого клиренса и утяжеляет тем самым течение ГЭРБ [2, 19, 20].

Нарушения двигательной функции пищевода приводят к увеличению продолжительности воздействия патологического ГЭР на слизистую оболочку, что может вести к развитию КМ эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ [21].

С целью исследования двигательной функции пищевода врачи используют манометрию пищевода высокого разрешения, позволяющую определить давление покоя нижнего пищевого сфинктера (ДП НПС), а также интегральную сократимость дистального сегмента (ИСДС) пищевода – интенсивность сокращения дистального сегмента пищевода на участке длиной 1 см/с (в норме составляет 450–8000 мм рт. ст.хсм) [22, 23]. Целесообразно провести анализ основных характеристик двигательной функции пищевода и изучить характер рефлюктата у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, с использованием манометрии высокого разрешения и 24-часовой рН-метрии.

Цель исследования – представить данные на основании оценки клинических проявлений и морфофункциональных методов диагностики для оптимизации тактики ведения пациентов с ГЭРБ для предотвращения развития и прогрессирования КМ эпителия пищевода.

Материалы и методы

В работе, которая проведена в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, приняли участие 50 человек с диагнозом ГЭРБ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Для участия в исследовании отобраны пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, которые дали информированное согласие и не принимали ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в течение как минимум 1 нед до начала исследования. У всех участников исследования выявлены симптомы ГЭРБ либо на основании клинической картины, либо на основании результатов эзофагогастродуоденоскопии.

Среди наиболее распространенных симптомов у участников исследования можно выделить изжогу и ощущение горечи во рту.

Для сбора информации о симптомах участников исследования использовали специальный опросник FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD), который позволяет оценить частоту проявления симптомов ГЭРБ.

Для подтверждения диагноза проводили эндоскопическое исследование пищевода с биопсией. Это позволило оценить состояние слизистой оболочки пищевода, обнаружить КМ и подтвердить наличие ПБ.

В ходе морфологического исследования биоптатов пищевода, содержащих очаги КМ, выполнен анализ характе-

ристических эпителиальных клеток, типов желез и признаков пролиферации и дисплазии эпителия слизистой оболочки пищевода.

Всем участникам исследования проведена манометрия пищевода высокого разрешения (МВР) на приборе Solar GI с использованием специализированного программного обеспечения от Medical Measurements Systems (MMS) из Нидерландов. В ходе исследования применялся 22-канальный водно-перфузионный катетер. Также выполнена 24-часовая рН-импедансометрия на приборе «Гастроскан-ИАМ». С помощью МВР оценивали моторику пищевода, определяли ДП НПС, а также выявляли преобладающие расслабления НПС (ПРНПС) и грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. После определения положения НПС установлен зонд для 24-часовой рН-метрии. В течение суток измеряли уровень кислотности в пищеводе. По результатам исследования оценивали такие показатели, как АЕТ, индекс DeMeester и другие параметры.

Для обработки и анализа данных применен набор инструментов программы Statistica 17.0 for Windows (StatSoft, США).

Результаты

В ходе морфологического анализа образцов тканей пищевода сформированы 2 группы пациентов: те, у кого диагностирована ГЭРБ с ПБ ($n=19$), и ГЭРБ без КМ ($n=31$).

Исследование биопсийных образцов, содержащих только многослойный плоский эпителий пищевода без признаков КМ, проводили в соответствии с гистологической классификацией Esohisto project.

В исследованных образцах плоского эпителия чаще всего наблюдали умеренную гиперплазию базального слоя эпителия (ГБСЭ) – 62,7%. В 32% ГБСЭ не наблюдали, а в 5,3% выявили выраженную ГБСЭ.

Умеренное утолщение сосочкового слоя отмечено в 63,3%. В 13,7% выявлено выраженное утолщение сосочкового слоя, а в 33% биоптатов изменений сосочкового слоя не обнаружено. В 50% образцов биоптатов плоского эпителия обнаружено умеренное увеличение межклеточных промежутков и в 50% – выраженное расширение межклеточных пространств.

Изучение демографических данных пациентов показало, что средний возраст в группе с ПБ составляет 55,5 [29; 67] года, а в группе с ГЭРБ без КМ – 47,5 [18; 63] года. В группе пациентов с ГЭРБ, осложненной ПБ, 6 (31,3%) женщин и 13 (68,7%) мужчин. В группе пациентов с ГЭРБ без КМ – 16 (51,6%) женщин и 15 (48,4%) мужчин.

Основная жалоба пациентов, включенных в исследование, – изжога. Установлено, что частота возникновения изжоги различной степени интенсивности в группе пациентов с ПБ достоверно выше, чем в группе с ГЭРБ без КМ.

Согласно опроснику FSSG изжога чаще всего умеренно выражена как у пациентов с ПБ, так и у пациентов с ГЭРБ без КМ. Однако в группе пациентов с ПБ изжога возникала чаще после еды ($p=0,009$) и при смене положения тела ($p=0,002$), что также отмечено в группе с ГЭРБ без КМ.

Кроме того, пациенты с ГЭРБ жаловались на горечь во рту и чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу. У пациентов с ГЭРБ, осложненной ПБ, горечь возникала достоверно чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без КМ ($p=0,031$). Жалобы на нарушение прохождения пищи по пищеводу также преобладали среди пациентов с ПБ по сравнению с пациентами с ГЭРБ без КМ ($p=0,013$); **табл. 1**.

В ходе МВР выполняли анализ ПРНПС. Манометрическими характеристиками ПРНПС считаются снижение

Таблица 1. Результаты заполнения опросника FSSG пациентами с ГЭРБ без КМ и ПБ
Table 1. Results of the FSSG questionnaire for patients with GERD without IM and Barrett's esophagus (BE)

Критерий оценки	Оценка в баллах	Пациенты с ГЭРБ без КМ	Пациенты с ПБ	Достоверность различий, <i>p</i>
Изжога	0	3 (9,7%)	1 (3,15%)	0,290
	1	7 (22,6%)	4 (18,75%)	0,709
	2	15 (48,4%)	10 (53,1%)	0,709
	3	5 (16,1%)	4 (25%)	0,037
	4	1 (3,2%)	–	0,310
Дискомфорт за грудиной	0	14 (45%)	11 (59,4%)	0,539
	1	15 (48,4%)	7 (37,5%)	0,171
	2	2 (6,6%)	1 (3,1%)	0,539
	3	–	–	–
	4	–	–	–
Изжога после еды	0	12 (38,7%)	2 (12,5%)	0,146
	1	10 (32,3%)	–	0,073
	2	7 (22,6%)	3 (15,6%)	0,013
	3	–	10 (53,1%)	–
	4	2 (6,4%)	4 (18,8%)	0,009
Чувство кислого во рту	0	18 (58%)	12 (62,5%)	0,480
	1	12 (38,7%)	1 (6,2%)	0,538
	2	1 (3,3%)	6 (31,3%)	0,576
	3	–	–	–
	4	–	–	–
Чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу	0	18 (58%)	4 (18,7%)	0,050
	1	8 (25,9%)	10 (50,1%)	0,013
	2	4 (12,9%)	4 (18,7%)	0,529
	3	1 (3,2%)	1 (12,5%)	0,177
	4	–	–	–
Горечь во рту	0	16 (51,6%)	5 (25%)	0,162
	1	5 (16,1%)	6 (31,3%)	0,031
	2	8 (25,8%)	6 (31,3%)	0,635
	3	2 (6,5%)	2 (12,4%)	0,417
	4	–	–	–

ДП НПС ниже 5 мм рт. ст. и расслабление ножек диафрагмы, возникающие вне связи с глотком и продолжающиеся в среднем 10–15 с. МВР позволяет также визуализировать ДП НПС. С помощью МВР можно определить НПС и ножки диафрагмы, которые, в свою очередь, формируют давление покоя пищеводно-желудочного перехода. ДП НПС в норме составляет 10–35 мм рт. ст. В ходе исследования мы выявили, что среднее значение ДП НПС у больных ГЭРБ, осложненной ПБ, составило 15 [1,3; 36,4] мм рт. ст., что отличалось от среднего значения ДП НПС у пациентов с ГЭРБ без КМ – 20 [5,5; 42,1] мм рт. ст.; *p*=0,002 (рис. 1).

Одним из основных методов диагностики нарушения перистальтики пищевода является ИСДС. Исследование

Таблица 1 (Окончание). Результаты заполнения опросника FSSG пациентами с ГЭРБ без КМ и ПБ
Table 1 (End). Results of the FSSG questionnaire for patients with GERD without IM and Barrett's esophagus (BE)

Критерий оценки	Оценка в баллах	Пациенты с ГЭРБ без КМ	Пациенты с ПБ	Достоверность различий, <i>p</i>
Изжога при смене положения тела	0	18 (58%)	5 (25%)	0,058
	1	4 (12,9%)	2 (12,5%)	0,962
	2	5 (16,2%)	7 (37,5%)	0,002
	3	4 (12,9%)	5 (25%)	0,352
	4	–	–	–
Жалоба на вздутие живота	0	16 (51,6%)	11 (56,25%)	0,911
	1	11 (35,5%)	6 (34,38%)	0,927
	2	4 (12,9%)	2 (9,37%)	0,659
	3	–	–	–
	4	–	–	–
Дискомфорт в эпигастрии после еды	0	16 (51,6%)	12 (62,5%)	–
	1	12 (38,7%)	6 (31,3%)	0,922
	2	3 (9,7%)	1 (9,37%)	0,538
	3	–	–	0,968
	4	–	–	–
Слабость после еды	0	22 (70,9%)	13 (68,7%)	0,932
	1	9 (29,1%)	6 (31,3%)	0,849
	2	–	–	–
	3	–	–	–
	4	–	–	–
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	0	18 (58%)	13 (68,7%)	0,382
	1	13 (42%)	6 (31,3%)	0,382
	2	–	–	–
	3	–	–	–
	4	–	–	–
Жалобы на отрыжку	0	16 (51,6%)	10 (56,3%)	0,714
	1	14 (45,2%)	8 (40,6%)	0,718
	2	1 (3,2%)	1 (3,1%)	0,982
	3	–	–	–
	4	–	–	–

ИСДС выявило достоверные различия у пациентов с ПБ и пациентов без КМ; *p*=0,002. В первой группе среднее значение ИСДС составило 276 [0,2; 567,7] мм рт. ст.хсхсм, во второй – 942 [47,3; 3759,7] мм рт. ст.хсхсм.

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием ПБ, отмечалась неэффективная моторика пищевода со значительным снижением значения показателя ИСДС<450 мм рт. ст.хсхсм (рис. 2).

Основные жалобы пациентов, включенных в исследование, согласно опроснику FSSG, – изжога, горечь во рту, чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу. Последние по данным МВР сопровождались нарушениями моторики пищевода (неэффективная моторика, разбегенные сокращения).

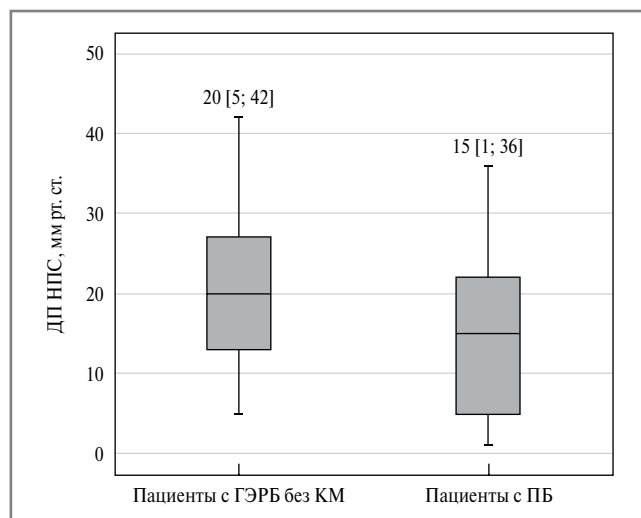


Рис. 1. Данные анализа ДП НПС у пациентов с ГЭРБ без КМ и ПБ (ДП НПС в норме 10–35 мм рт. ст.).

Fig. 1. Data from the analysis of the resting pressure of the lower esophageal sphincter (RP LES) in patients with GERD without IM and BE (RP LES reference range is 10–35 mmHg).

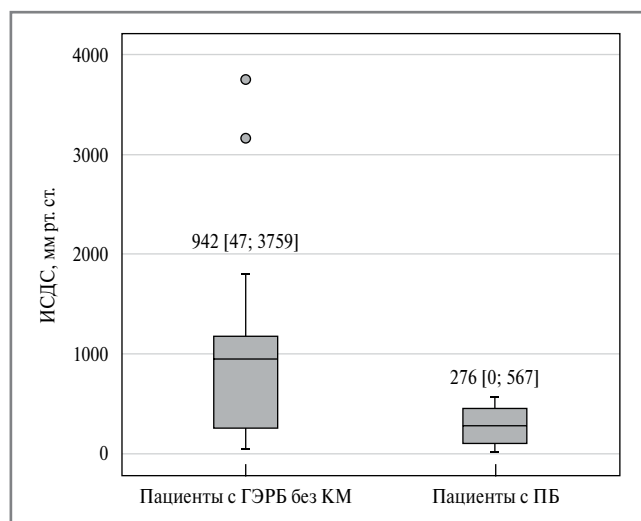


Рис. 2. Данные анализа ИСДС у пациентов с ГЭРБ без КМ и ПБ (ИСДС в норме 450–8000 мм рт. ст.×с×см).

Fig. 2. Data from the analysis of distal contractile integral (DCI) in patients with GERD without IM and BE (DCI reference range is 450–8000 mmHg×s×cm).

По результатам суточной рН-метрии количество кислых ГЭР у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием ПБ (72,5 [53,5; 91,5]), достоверно больше, чем у пациентов без КМ (54,2 [29,9; 78,3]; $p=0,036$). АЕТ у пациентов с ПБ (14,5 [9,7; 19,3]) больше, чем у пациентов без КМ (10,3 [5,6; 14,9]; $p=0,028$); **рис. 3.** Особое внимание обращает изменение индекса DeMeester, который отражает суммарное воздействие кислого рефлюктата на слизистую пищевода. Он ожидаемо превышал референсные значения (<14,72) в обеих группах, однако в группе пациентов с ПБ индекс DeMeester значительно достоверно больше, чем в группе ГЭРБ без КМ (35,4 [1,9; 114,5] vs 15,1 [0,2; 47,7]; $p=0,004$); **табл. 2.**

При этом патологический рефлюктат может содержать не только кислое содержимое желудка, но и желчные кис-

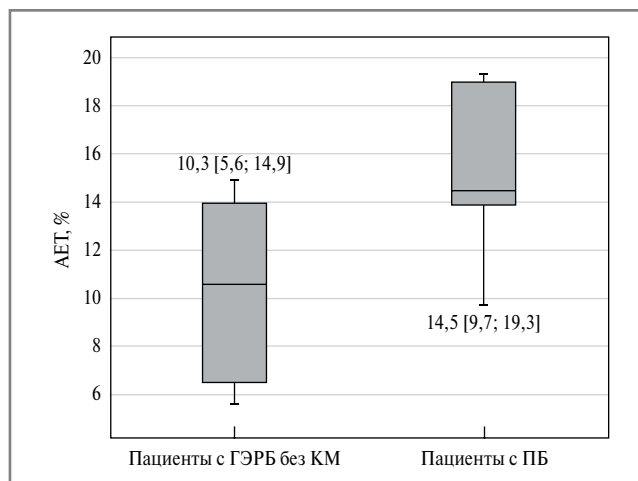


Рис. 3. Данные анализа АЕТ у пациентов с ГЭРБ без КМ и ПБ (в пищеводе в норме <4%).

Fig. 3. Data from the analysis of acid exposure time (AET) in patients with GERD without IM and BE (reference range for esophagus is <4%).

Таблица 2. Основные показатели 24-часовой рН-метрии пациентов с ГЭРБ без КМ и ПБ

Table 2. Key indicators of 24-hour pH-metry in patients with GERD without IM and BE

Показатель	Пациенты с ГЭРБ без КМ	Пациенты с ПБ	<i>p</i>
Кол-во кислых ГЭР	54,2 [29,9; 78,3]	72,5 [53,5; 91,5]	0,036
Кол-во ГЭР продолжительностью >5 мин	5,7 [2,9; 8,4]	7,0 [4,4; 9,6]	0,226
АЕТ	10,3 [5,6; 14,9]	14,5 [9,7; 19,3]	0,028
Индекс DeMeester	15,1 [0,2; 47,7]	35,4 [1,9; 114,5]	0,004

лоты, ферменты, бикарбонаты, входящие в состав содержимого двенадцатиперстной кишки. На степень выраженности повреждения слизистой оболочки пищевода влияет также продолжительность элиминации патологического рефлюктата из пищевода. В ходе нашего исследования в 65,6% ($n=12$) случаев в группе пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, и в 58% ($n=18$) случаев в группе пациентов с ГЭРБ без КМ выявлено удлинение периода элиминации патологического ГЭР из пищевода. При этом количество слабокислых ГЭР по данным 24-часовой рН-импедансометрии у пациентов с ГЭРБ, осложненной ПБ (23,5 [3,0; 70,0]), больше, чем у пациентов без КМ (19,0 [8,0; 61,0]). Таким образом, на развитие ГЭРБ влияют не только кислые, но и слабокислые ГЭР.

При проведении корреляционного анализа выявлена закономерная отрицательная связь между показателями двигательной функции пищевода и степенью выраженности кислотного рефлюкса в обеих группах пациентов. Так, обнаружена отрицательная корреляция между показателем эффективности моторики пищевода ИСДС и АЕТ ($r=-0,176$; $p=0,626$ против $r=-0,133$; $p=0,482$ для ПБ и ГЭРБ без КМ соответственно), а также между величиной ДП НПС и количеством ГЭР ($r=-0,483$; $p=0,0157$ против $r=-0,198$; $p=0,294$ для ПБ и ГЭРБ без КМ соответственно). Несмотря

на то, что результаты не достигли статистической значимости, они однозначно свидетельствуют о значении исходно нарушенной двигательной функции пищевода в прогрессировании ГЭРБ и формировании ПБ. Это соответствует данным и других исследований [24].

Обсуждение

В нашем исследовании изучены клинико-морфологические и функциональные характеристики пациентов с ГЭРБ и КМ и без таковой. Кишечный тип метаплазии повышает риск дисплазии эпителия с последующим развитием АКП. Ежегодно в 0,5–4,0% случаев наблюдается переход дисплазии низкой степени в дисплазию высокой степени и АКП [25].

Имеются публикации, по данным которых пациенты с ЦКМ предъявляют жалобы на изжогу чаще, чем пациенты с ГЭРБ без ЦКМ [26, 27]. В ходе исследования мы также продемонстрировали, что интенсивная изжога выражена в большей степени у пациентов с КМ, чем без таковой. Анализ клинической картины течения заболевания у исследуемых показал наличие в обеих группах таких жалоб, как чувство горечи во рту и затруднения прохождения пищи по пищеводу. Высокая распространенность изжоги и кислотной регургитации в группе пациентов с ПБ указывает на необходимость раннего выявления пациентов с риском КМ путем тщательного сбора анамнеза и использования функциональных методов исследования.

В нашем исследовании у пациентов с различными формами ГЭРБ анализ результатов манометрии пищевода высокого разрешения показал, что ДП НПС у больных с ГЭРБ, осложненной КМ, достоверно ниже, чем у больных с ГЭРБ без КМ ($p=0,002$). В исследовании L. Helman и соавт., включавшем в себя 46 пациентов с коротким сегментом ПБ (<3 см) и 28 пациентов с длинным (>3 см), по результатам МВР диагностировано снижение ДП НПС – у всех исследуемых вне зависимости от размеров очага метаплазии [28].

В исследовании M. Vaezi и J. Richter также продемонстрировано, что снижение ДП НПС, нарушение перистальтики грудного отдела пищевода и удлинение времени экспозиции патологического ГЭР у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, встречалось чаще, чем у пациентов с ГЭРБ без КМ [29]. Известно, что у больных рефлюкс-эзофагитом патологический ГЭР развивается вследствие снижения ДП НПС. При этом существуют исследования, демонстрирующие нормальное ДП НПС у пациентов с ГЭРБ. В этом случае механизм развития ГЭРБ может быть обусловлен нарушением моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта или высоким внутрибрюшным давлением [30].

L. Jiang и соавт., проанализировав результаты МВР пищевода 48 пациентов с ГЭРБ (16 с эрозивным эзофагитом и 32 с неэрозивным эзофагитом), показали, что снижение ИСДС приводило к более тяжелому течению ГЭРБ ($p=0,045$) [31]. В ходе нашего исследования при проведении МВР пищевода у больных с ГЭРБ, осложненной КМ, снижение ИСДС выявлено чаще, чем у больных с ГЭРБ без КМ, что не противоречит результатам ранее проведенных исследований. При анализе результатов МВР пищевода у пациентов с жалобами на чувство затруднения прохождения пищи по пищеводу выявлены признаки нарушения перистальтики пищевода. Такие жалобы и в группе пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, и в группе с ГЭРБ без КМ достоверно сопровождалась нарушениями двигательной функции пищевода по данным МВР.

Доказано и экспериментально показано, что удлинение пищеводного клиренса приводит к увеличению времени

воздействия патологического рефлюктата на слизистую пищевода и достоверно чаще встречается у пациентов с диагностированной ГЭРБ [32]. Результаты суточной рН-метрии продемонстрировали, что у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, преобладали кислые ГЭР. Таким образом, на характер повреждения эпителия пищевода влияет не только продолжительность, но и характер ГЭР. Результаты подтверждают, что МВР в сочетании с 24-часовой рН-импедансометрией можно считать «золотым стандартом» обследования пациентов с ГЭРБ в сочетании с ЭГДС с морфологическим исследованием пищевода.

Наши данные подтверждают, что основными принципами консервативного лечения ПБ следует считать назначение стандартных доз антисекреторных препаратов, достаточных для стабилизации эндоскопической и морфологической картины в пищеводе и купирования симптомов, проведение длительной (не менее 8–12 мес) основной терапии и постоянной поддерживающей терапии [33]. Всем больным с ПБ рекомендуется постоянная антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). Зачастую у пациентов с ПБ наблюдается более выраженный рефлюкс кислоты, чем у других пациентов с ГЭРБ, в связи с чем пациентам с ПБ возможно назначение доз ИПП, превышающих стандартные дозировки для лечения ГЭРБ [34].

ИПП считаются препаратами выбора при лечении и симптомов ГЭРБ, и имеющегося эрозивного эзофагита [35, 36]. В то же время, согласно рандомизированным клиническим исследованиям, около 1/3 пациентов с ГЭРБ, получающих ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед лечения, не полностью отвечают на терапию [37].

При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, инфекция *Clostridioides difficile*, остеопороз и пневмония среди пациентов старше 65 лет. В метаболизме ИПП важную роль играет цитохром P450 2C19, который определяет разную скорость метаболизма ИПП, в частности у разных этнических групп. Калий-конкурентные блокаторы (ККБ) протонной помпы разработаны для дальнейшего совершенствования кислотосупрессивной терапии. Они действуют путем конкурентной блокады K⁺-канала на париетальных клетках желудка, обеспечивая быстрое начало действия (в течение нескольких часов после приема), более стабильный и длительный эффект подавления кислотообразования, меньшую зависимость от приема пищи и физиологических колебаний рН желудочного сока, меньшую вариабельность метаболизма, что особенно важно для больных с ПБ, у которых требуется стойкая кислотосупрессия. Предварительные данные указывают, что использование ККБ может способствовать более эффективной профилактике прогрессирования метапластических и диспластических изменений. Внедрение ККБ в протоколы лечения ПБ и рефлюкс-эзофагита – перспективное направление, требующее дальнейших исследований, особенно в аспектах длительности терапии, сочетания с прокинетиками и мониторинга безопасности [38].

Заключение

В ходе нашего исследования выявлено преобладание неэффективной моторики в виде снижения интенсивности сокращения дистального сегмента пищевода и более низкое ДП НПС у больных ПБ по сравнению с пациентами с ГЭРБ без КМ. Нарушения моторики пищевода, выражающиеся в снижении амплитуды перистальтики, и гипотония НПС создают условия для более частого и длительного кислотного воздействия. Это свидетельствует о необходи-

мости комплексного подхода к лечению, направленного не только на подавление кислоты, но и на улучшение моторики пищевода. Высокий уровень кислотного рефлюкса в группе ПБ подтверждается рН-мониторированием и объясняет хроническое воспаление с последующей КМ и возможным развитием дисплазии. Что важно – не у всех пациентов с выраженным рефлюксом развивается ПБ. Это свидетельствует о роли дополнительных факторов риска, таких как генетическая предрасположенность, особенности клеточного ответа на повреждение, а также влияние пищевых и эндокринных факторов.

Выявленные в ходе нашего исследования различия в характере рефлюктатов (кислый и слабокислый) подчеркивают целесообразность дальнейшего более детального изучения клинико-морфологических и функциональных характеристик ГЭРБ, осложненной КМ. В целом анализ 24-часовой рН-метрии выявил преобладание у пациентов с ГЭРБ, осложненной КМ, кислых рефлюксов.

Таким образом, ГЭРБ – мультифакторное заболевание с первичным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Кислотный характер рефлюктата может влиять на развитие кишечного типа метаплазии эпителия.

Результаты рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения позволяют персонализировать лечение пациентов с различными формами ГЭРБ, что предотвращает развитие осложнений, в том числе КМ эпителия слизистой оболочки пищевода. Основная терапия заключается в подавлении кислотообразования для уменьшения повреждающего воздействия на слизистую. Включение препаратов из класса ККБ, обладающих быстрым и выраженным эффектом, особенно перспективно при резистентности или непереносимости ИПП.

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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (№ 05-15 от 20.05.2015). 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 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes No. 05-15, 20.05.2015. 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

АКП – аденокарцинома пищевода
ГБСЭ – гиперплазия базального слоя эпителия
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДП НПС – давление покоя нижнего пищеводного сфинктера
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИСДС – интегральная сократимость дистального сегмента

ККБ – калий-конкурентные блокаторы
КМ – кишечная метаплазия
МВР – манометрия пищевода высокого разрешения
ПБ – пищевод Баррета
ПРНПС – преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера
ЦКМ – цилиндроклеточная метаплазия
АЕТ (acid exposure time) – процент времени с pH<4,0 в пищеводе

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению пищевода Баррета. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):75-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456-63. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321365
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>. Ссылка доступна на 06.05.2025. [Zdravooohranenie v Rossii. 2021. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat, 2021. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>. Accessed: 06.05.2025 (in Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].

7. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Zairatians OV, Kononov AV. Pishchevod Barreta. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
8. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(13):1049-57. DOI:10.1093/jnci/djr203
9. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, et al. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):1-7. DOI:10.1097/PAS.0b013e31822a5a2c
10. Westerhoff M, Hovan L, Lee C, Hart J. Effects of dropping the requirement for goblet cells from the diagnosis of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1232-6. DOI:10.1016/j.cgh.2012.05.013
11. Vakil NB, Halling K, Becher A, Rydén A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(1):2-14. DOI:10.1097/MEG.0b013e328358bf74
12. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7. DOI:10.1136/gut.2004.051821
13. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984-94.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2022.01.025
14. Menges M, Müller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):331-7. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.03515.x
15. Werdmuller BFM, van der Putten ABMM, Loffeld Ruud JLE. The presentation of reflux esophagitis, hiatal hernia, Barrett's esophagus and 'reflux-like' dyspepsia: A prospective clinical and endoscopic study. *Diseases of the Esophagus.* 1996;9(4):285-9.
16. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery.* 1995;117(6):699-704. DOI:10.1016/s0039-6060(95)80015-8
17. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
18. Neto RML, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Does DeMeester score still define GERD? *Dis Esophagus.* 2019;32(5):1-4. DOI:10.1093/dote/doy118
19. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-15. DOI:10.1111/nmo.13067
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., и др. Новые параметры pH-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):35-44 [Storonova OA, Trukhmanov AS, Makushina AA, et al. New Parameters for Impedance-pH Monitoring in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):35-44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
21. Bazin C, Benezec A, Alessandrini M, et al. Esophageal Motor Disorders Are a Strong and Independent Associated Factor of Barrett's Esophagus. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):216-25.
22. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):11-23 [Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. High-resolution manometry in clinical practice: analysis of esophageal motor function according to Chicago classification. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(2):11-23 (in Russian)]. EDN:OTMVQR
23. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(8):796-806. DOI:10.1111/j.1365-2982.2009.01311.x
24. Маев И.В., Трухманов А.С. Перспективы совершенствования тактики ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной развитием пищевода Баррета. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):5-9 [Maev IV, Trukhmanov AS. Prospects for improving the management tactics for patients with gastro. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(12):5-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201486125-9
25. Moole H, Patel J, Ahmed Z, et al. Progression from low-grade dysplasia to malignancy in patients with Barrett's esophagus diagnosed by two or more pathologists. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8831-43. DOI:10.3748/wjg.v22.i39.8831
26. Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut.* 2005;54(8):1062-66. DOI:10.1136/gut.2004.063685
27. Bakr O, Zhao W, Corley D. Gastroesophageal Reflux Frequency, Severity, Age of Onset, Family History and Acid Suppressive Therapy Predict Barrett's Esophagus in a Large Population. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(10):873-9. DOI:10.1097/MCG.0000000000000983
28. Helman L, Biccias BN, Lemme EM, et al. Esophageal manometry findings and degree of acid exposure in short and long Barrett's esophagus. *Arq Gastroenterol.* 2012;49:64-8. DOI:10.1590/s0004-28032012000100011
29. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1996;111(5):1192-9. DOI:10.1053/gast.1996.v111.pm8898632
30. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007;132(3):883-9. DOI:10.1053/j.gastro.2006.12.032
31. Jiang L, Ye B, Wang Y, et al. Esophageal Body Motility for Clinical Assessment in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):64-71. DOI:10.5056/jnm16047
32. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. DOI:10.1016/j.disamonth.2019.02.001
33. Маев И.В., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., и др. Комплексная оценка характера эзофагеальной ацидификации и моторной функции у пациентов с пищеводом Баррета на фоне применения антисекреторной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1463-9 [Maev IV, Barkalova EV, Andreev DN. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1463-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201278
34. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *The American Journal of Gastroenterology.* 2022;117(4):559-87. DOI:10.14309/ajg.0000000000001680
35. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244. DOI:10.1002/14651858.CD003244.pub2
36. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):143-53. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x
37. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):85-9 [Evsutina YuV, Trukhmanov AS. Inadequate response to proton pump inhibitor therapy: causes and patient management tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):85-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587285-9
38. Otake K, Sakurai Y, Nishida H, et al. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438). *Adv Ther.* 2016;33(7):1140-57. DOI:10.1007/s12325-016-0345-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2025

Особенности фенотипических проявлений ГЭРБ при ее коморбидности с ожирением

И.В. Маев¹, Г.Л. Юренев^{✉1}, Е.М. Миронова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оптимизировать алгоритм диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при коморбидном ожирении на основании комплексного анализа клинико-функциональных характеристик заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 150 пациентов, которым выполнялись эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-метрия или рН-импедансометрия пищевода. Проводилась стратификация по наличию типичных для ГЭРБ жалоб и индексу массы тела (ИМТ). Группу 1 составили 30 пациентов с ГЭРБ и нормальной массой тела; группу 2 – 60 больных ГЭРБ с избыточной массой тела либо ожирением; группу 3 – 30 пациентов без ГЭРБ, но имеющих избыточную массу тела или ожирение; группу контроля – 30 человек с нормальной массой тела без ГЭРБ, но со сходными жалобами, обусловленными функциональными расстройствами пищевода.

Результаты. При сравнении данных рН-импедансометрии выявлено, что время объемного клиренса не отличалось между группами больных с нормальной и избыточной массой тела, но у лиц с ожирением чаще и дольше фиксировались рефлюксы с pH>7. Продолжительность химического клиренса (ПХК) оказалась увеличена в обеих группах, однако при избыточной массе тела (ИМТ>25 кг/м²) ПХК оказалась короче, а при ожирении (ИМТ>30 кг/м²) – длиннее, чем у лиц с нормальной массой тела. При этом по мере повышения массы тела возрастает частота выявления смешанных (желудочных и дуоденальных) рефлюктов.

Заключение. Комплексный анализ характеристик рефлюктата позволяет более подробно оценить течение заболевания, делать предположения о релевантных для каждого пациента факторах агрессии, проводить оценку тяжести поражения слизистой оболочки пищевода и благодаря этому оптимизировать подходы к терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рН-импедансометрия, ожирение, некислые рефлюксы

Для цитирования: Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М. Особенности фенотипических проявлений ГЭРБ при ее коморбидности с ожирением. Терапевтический архив. 2025;97(8):635–641. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203364

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of the phenotypic manifestations of GERD in its comorbidity with obesity

Igor V. Maev¹, Georgy L. Yurenev^{✉1}, Ekaterina M. Mironova^{1,2}

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To optimize the algorithm of diagnosis and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) with comorbid obesity based on a comprehensive analysis of the clinical and functional characteristics of the disease.

Materials and methods. The study included 150 patients who underwent esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH-measurement or 24-hour pH-impedancemetry of the esophagus. A stratification was carried out basing on the presence of typical GERD complaints and body mass index (BMI). Group 1 consisted of 30 patients with GERD and normal body weight; group 2 – 60 patients with GERD who were overweight or obese; group 3 – 30 patients without GERD, but overweight or obese; control group – 30 people with normal body weight without GERD, but with similar complaints due to functional disorders of the esophagus.

Results. When comparing esophageal pH-impedancemetry data, it was found that the volume clearance time did not differ between the groups of patients with normal body weight and overweight, but in obese people reflux with pH>7 was recorded more often and for a longer time. The duration of chemical clearance (DCC) was increased in both groups, however, with overweight (BMI>25 kg/m²), DCC was shorter, and with obesity (BMI>30 kg/m²), it was longer than in people with normal body weight. At the same time, as body weight increases, the frequency of mixed (gastric and duodenal) reflux also rises up.

Conclusion. A comprehensive analysis of the characteristics of refluxate allows us to assess the course of the disease in more details, make assumptions about a unique combination of aggression factors for each patient, determine the severity of damage to the mucous membrane of the esophagus and, thanks to this, optimize approaches to therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, pH-impedancemetry, obesity, non-acid reflux

For citation: Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM. Features of the phenotypic manifestations of GERD in its comorbidity with obesity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(8):635–641. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203364

Информация об авторах / Information about the authors

✉Юренев Георгий Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: yurenev@list.ru

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Миронова Екатерина Михайловна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-гастроэнтеролог ФГБУ ФНКИ ФМБА

✉Georgy L. Yurenev. E-mail: yurenev@list.ru; ORCID: 0000-0001-8181-8813

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

Ekaterina M. Mironova. ORCID: 0000-0003-2264-1047

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) остается актуальной проблемой клинической медицины и сохраняет за собой статус болезни XXI в., поскольку наблюдается быстрый рост числа больных ГЭРБ как с пищеводными, так и с внепищеводными проявлениями заболевания [1].

ГЭРБ характеризуется хроническим рецидивирующим течением. В основе заболевания лежат спонтанные регулярно повторяющиеся рефлюксы желудочного и/или дуоденального содержимого в дистальный отдел пищевода, что приводит к повреждению его слизистой оболочки с дальнейшим развитием эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [2, 3].

Совокупная распространенность как минимум еженедельных симптомов ГЭРБ, зарегистрированная в популяционных исследованиях по всему миру, достигает почти 14%, но существуют значительные географические различия.

Существует ряд общепризнанных факторов риска ГЭРБ и ее осложнений (табл. 1). Интересно, что в Северной Америке и Европе не выявлено каких-либо гендерных различий в клинических проявлениях ГЭРБ, тогда как в Южной Америке и на Ближнем Востоке женщины примерно на 40% чаще сообщают о симптомах ГЭРБ, чем мужчины [4]. С другой стороны, мужчины в большей мере, чем женщины, подвержены риску развития эрозивного эзофагита (суммарное отношение шансов – ОШ 1,57; 95% доверительный интервал – ДИ 1,40–1,76), пищевода Барретта (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,77–2,17) и аденокарциномы пищевода (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,7–3,2) [1, 4, 5].

Современные подходы к диагностике ГЭРБ

Типичная клиническая картина ГЭРБ включает в себя комплекс симптомов: изжогу (возникает не менее 1 раза в неделю на протяжении последних 12 мес), отрыжку, регургитацию, ощущение боли за грудиной, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов и являются для них достаточно мучительными [3].

С целью верификации диагноза и уточнения формы заболевания (эрозивная или неэрозивная) выполняют эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). В соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями 2020 г. при наличии стриктур либо эндоскопических признаков пищевода Барретта необходимо проведение ЭГДС с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов. По показаниям (например, при рефрактерной к терапии ГЭРБ) пациентам должны быть выполнены такие дополнительные инструментальные исследования, как внутриварьициеводная суточная рН-метрия или рН-импедансометрия, а также манометрия высокого разрешения, позволяющие детально оценить функциональное состояние пищевода и кардиоэзофагеального перехода с целью возможного прогнозирования вариантов течения заболевания и результатов терапии [4].

В недавних документах, принятых на международных конференциях гастроэнтерологов в городах Порто (2002 г.) и Лион (2018 и 2023 г.) [6–9], пересмотрены нормативы показателей рН-импедансометрии, которые в настоящее время рекомендовано считать патологическими (табл. 2). Неизменная картина при ЭГДС, так же как и эзофагит степени А по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, не исключают наличия ГЭРБ. Однако если при такой картине на ЭГДС на фоне отмены ингибиторов протонной помпы по данным 24-часовой рН-импедансометрии не выявляется патологическое закисление пище-

Таблица 1. Факторы риска ГЭРБ и ее осложнений (адаптировано из [4])

Table 1. Risk factors for GERD and its complications (adapted from [4])

Факторы риска	Наличие симптомов	Эзофагит	Стриктура пищевода	Аденокарцинома пищевода
Возраст	+/-	+	+	++
Мужской пол	+/-	+	+/-	++
Европеоидная раса	+/-	+	+	++
Ожирение	+	+		++
Контаминация <i>Helicobacter pylori</i>	+/-	-		-
Табакокурение	+	+	+	++

Таблица 2. Интерпретация результатов исследований для верификации ГЭРБ по данным Лионского консенсуса (Lyon 2.0)

Table 2. Interpretation of research results for verification of GERD according to the Lyon Consensus (Lyon 2.0)

Подтверждение наличия ГЭРБ	Эндоскопия	рН-импедансометрия
ГЭРБ подтверждена	• Эзофагит степени В, С или D* • Длинный сегмент пищевода Барретта • Пептическая стриктура пищевода	• АЕТ**>6% • Число рефлюксов >80
Данные за наличие ГЭРБ неубедительны	• Эзофагит степени А*	• АЕТ**=4–6% • Число рефлюксов 40–80
ГЭРБ не верифицирована	• Отсутствие эндоскопических проявлений	• АЕТ**<4% • Число рефлюксов <40

*Степени эзофагита указаны по Лос-Анджелесской классификации; **данный показатель выражается в процентном отношении от продолжительности суток и отражает время, в течение которого в пищеводе на 5 см выше НПС регистрировался показатель рН<4.

вода (время закисления пищевода – acid exposure time – АЕТ<4%), а число эпизодов рефлюкса невелико (<40 за сутки), то это свидетельствует об отсутствии ГЭРБ.

Роль дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов

Если о патологической роли соляной кислоты в патогенезе ГЭРБ в мировой медицинской литературе накоплен значительный объем информации, то о том значении, которое в патогенезе ГЭРБ имеет дуоденальное содержимое,

Таблица 3. Параметры ИМТ и ОТ у пациентов в обследуемых группах
Table 3. Parameters of BMI and waist circumference in patients in the study groups

Признак	Группа 1 (n=30)	Группа 2		Группа 3 (n=31)	Контрольная группа (n=29)	p (*)
		2.1 (n=32)	2.2 (n=28)			
ИМТ, кг/м²		21,1±1,3	27,6±1,4	31,1±2,7	24,5±0,8	0,006
ОТ, см	Мужчины	86,4±2,8	93,8±2,7	101,7±3,3	81,2±2,4	0,041
	Женщины	65,5±2,1	87,6±3,4	102,8±3,7	67,1±3,1	0,013

*Здесь и далее в табл. 4, 5: по данным многофакторного дисперсионного анализа.

известно меньше. Это содержимое, обладающее щелочной реакцией, попадает в желудок в результате дуоденогастральных рефлюксов (ДГР). Несмотря на частичную нейтрализацию при контакте с кислым содержимым желудка, при дальнейшем продвижении в пищевод (уже вследствие гастроэзофагеальных рефлюксов – ГЭР) данный рефлюктат сохраняет свой повреждающий потенциал благодаря таким факторам агрессии, как желчные кислоты, панкреатические ферменты и лизолецитин (лизофосфатидилхолин) [10, 11].

Стоит отметить, что в литературе имеются данные о ГЭРБ, развивающейся на фоне сочетанного повышения количества как кислых, так и слабощелочных рефлюксов в течение суток, но при этом отсутствует информация об особенностях течения заболевания, клинической картине и подходах к терапии таких больных [12].

Ожирение

Взаимосвязь между развитием ГЭРБ и ожирением хорошо изучена. Неуклонный рост распространенности ожирения в общей популяции многих развитых стран мира ассоциирован с увеличением заболеваемости ГЭРБ [4, 13]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на лечение ожирения и его последствий приходится 8–10% всех расходов на здравоохранение в развитых странах мира [13, 14].

У пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) чаще встречаются эрозивный эзофагит (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,33–1,89), пищевод Барретта (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02–1,52) и аденокарцинома пищевода (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,84–3,28) [4, 15].

Возникновение патологических рефлюксов у лиц с избыточной массой тела может быть обусловлено [16]:

- повышением внутрибрюшного давления;
- увеличением гастроэзофагеального градиента давления, в том числе на фоне замедленной желудочной эвакуации;
- снижением давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) из-за нарушения его анатомической конфигурации, например при перерастяжении области дна желудка, характерного для пациентов с ожирением, или при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- увеличением частоты спонтанных расслаблений НПС.

Кроме того, на фоне отложения в зоне эзофагогастрального перехода висцерального жира, что вызывает растяжение этой области, происходит нарушение анатомической целостности антирефлюксного барьера. В сочетании со снижением рН желудочного содержимого это создает условия для попадания кислых рефлюксов в пищевод [16, 17].

Исходя из актуальности проблемы и противоречивости ряда данных в отечественных и зарубежных источниках, **цель исследования** – оптимизация алгоритма диагностики и лечения больных ГЭРБ при коморбидном ожирении на

основании комплексного анализа клинико-функциональных характеристик заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 150 пациентов с жалобами, характерными для патологии верхних отделов пищеварительного тракта (изжога, отрыжка, боль в эпигастрии и за грудиной, имеющие связь с приемом пищи, дисфагия, регургитация, кислый или горький привкус во рту, а также кашель и осиплость голоса у больных с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта). С целью верификации диагноза ГЭРБ и определения особенностей течения заболевания всем обследуемым пациентам выполнялись ЭГДС, 24-часовая рН-импедансометрия (у пациентов с ИМТ>30 кг/м² либо с рефрактерным течением ГЭРБ в анамнезе) или 24-часовая рН-метрия (при впервые выявленной ГЭРБ). Для выявления сопутствующей патологии органов панкреато-билиарной зоны проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости.

Пациенты стратифицировались по ИМТ. Наличие избыточной массы тела определялось при ИМТ≥25 кг/м²; наличие ожирения – при ИМТ>30 кг/м². В группу 1 вошли 30 пациентов с ГЭРБ и нормальной массой тела; в группу 2 – 60 больных ГЭРБ с избыточной массой тела либо ожирением; в группу 3 – 30 пациентов без ГЭРБ, но имеющих избыточную массу тела или ожирение; группу контроля составили 30 человек с нормальной массой тела, у которых ГЭРБ не подтверждена, а жалобы обусловлены функциональными расстройствами пищевода.

Кроме того, в дальнейшем с целью более детальной оценки влияния избыточной массы тела и ожирения на течение ГЭРБ группа 2 разделена на две подгруппы: 2.1 (лица с ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и 2.2 (больные с ИМТ≥30 кг/м²).

Для проведения 24-часовой рН-метрии в данном исследовании использовался ацидомонитор «Гастроскан-24». Суточная рН-импедансометрия выполнялась с помощью отечественного импедансаацидомонитора «Гастроскан-ИАМ» (оба аппарата производства ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино Московской области). В процессе исследования оценивались такие показатели, как процент времени с рН<4 и >7 в пищеводе за сутки, общее количество кислых рефлюксов (с рН<4), время химического и объемного клиренсов пищевода, индекс DeMeester.

Результаты

Группы больных оказались сопоставимы между собой по полу и возрасту, средние величины которого в группах 1, 2, 3 и контрольной составили соответственно 48,3±3,0; 48,4±1,6; 50,1±2,7 и 42,1±3,6 года (p>0,05). Результаты определения у пациентов ИМТ и окружности талии (ОТ) представлены в табл. 3.

В целом у мужчин отмечена тенденция к более тяжелому течению ГЭРБ, чем у женщин. В частности, выявлено,

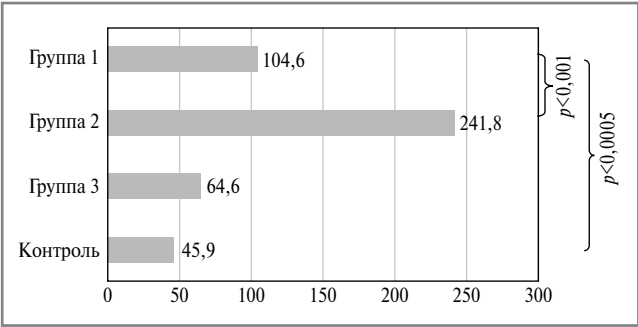


Рис. 1. Сравнительные данные по оценке общего числа рефлюксов в исследуемых группах.

Fig. 1. Comparative data on the assessment of the total number of refluxes in the study groups.

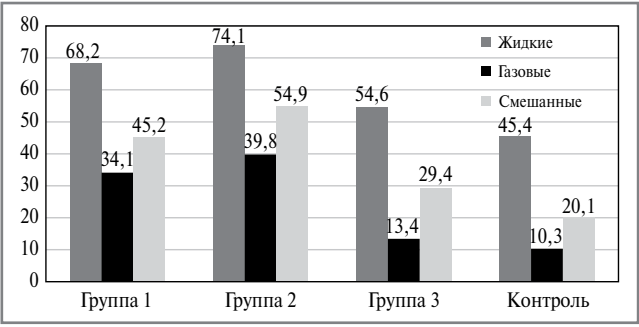


Рис. 2. Характеристика рефлюктата по составу в группах (по результатам выполненной рН-импедансометрии).

Fig. 2. Characteristics of reflux by composition in groups (based on the results of pH-impedance measurements).

Таблица 4. Сравнительные данные о характере рефлюктата в обследованных группах пациентов (по данным выполненной рН-импедансометрии)

Table 4. Comparative data on the nature of reflux in the examined groups of patients (according to pH-impedance measurements)

Рефлюксы, n	Группа 1 (n=18)	Группа 2		Группа 3 (n=17)	Контрольная группа (n=12)
		2.1 (n=20)	2.2 (n=22)		
Кислые	82,4±3,1	34,2±1,7	41,1±2,7	25,6±3,1	18,4±2,8
Слабокислые	41,9±2,1	31,5±1,7	38,6±0,6	27,7±2,2	21,1±1,7
Слабощелочные	23,2±2,1	68,9±1,8	76,5±2,7	11,3±1,5	66,4±0,1
p (*)	0,003	0,045	0,038	0,054	0,507

что рефлюкс-эзофагит степени В и С по Лос-Анджелесской классификации с большей частотой встречался у мужчин (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,98–2,44; $p=0,0381$), тогда как неэрозивная рефлюксная болезнь в 1,3 раза чаще фиксировалась у женщин. Рефлюкс-эзофагит степеней В и С отмечался чаще в группе пациентов с ожирением (у 21 и 14,3% больных соответственно) по сравнению с когортой лиц с нормальной массой тела (16,8 и 8% соответственно), но статистическая значимость по данному показателю не достигнута. Рефлюкс-эзофагит класса D зафиксирован только у больных с коморбидным течением ГЭРБ и ожирения, у пациентов с ИМТ>30 (в 6,7% случаев).

ДГР по данным эндоскопического исследования достоверно чаще выявлялись у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ожирения (группа 2) по сравнению с контрольной группой (36,1 и 14,3% соответственно; $p=0,021$).

У больных ГЭРБ без ожирения (группа 1) и у больных с ожирением без ГЭРБ (группа 3) частота выявления ДГР (19,2 и 15% соответственно) не имела значимых различий с контрольной группой ($p>0,05$).

Для выявления влияния ожирения на характер рефлюктата оценивалась зависимость количества слабощелочных рефлюксов от ИМТ. Проведение корреляционного анализа позволило выявить умеренной силы, но статистически значимую прямую связь между показателями ИМТ и количеством слабощелочных рефлюксов ($r=0,38$; $p=0,041$).

В нашем исследовании при выполнении суточного мониторинга рН (в том числе у 89 пациентов в сочетании с импедансометрией) пищевода получены следующие результаты. Данные об общем количестве ГЭР в обследованных группах пациентов представлены в виде диаграммы на рис. 1, откуда следует, что наибольшее число ГЭР выявлено у больных с коморбидным течением ГЭРБ и ожирения;

у лиц с ГЭРБ и нормальной массой тела количество ГЭР оказалось ниже, а наиболее низкий показатель отмечен в контрольной группе.

Данные о характере рефлюктата у обследованных пациентов, представленные на рис. 2, свидетельствуют, что во всех группах преобладали жидкие рефлюксы, реже выявлялись смешанные, а реже всего – газовые ГЭР.

Сравнительные данные о характере рефлюктата (табл. 4) свидетельствуют, что в группах 1 и 3 преобладали кислые и слабокислые рефлюксы, тогда как в группе 2 большее число рефлюксов являлось щелочным (что особенно заметно у пациентов с ИМТ>30). В контрольной группе количество рефлюксов оставалось в пределах нормальных значений.

Рефлюксы патологического характера закономерно чаще выявлялись в группах 1 и 2, чем в группе 3 и контрольной. Так, число рефлюксов с $pH<4$ в группах 1 и 2 составило $121,2\pm8,8$ и $145,4\pm7,1$ соответственно, а число рефлюксов продолжительностью >5 мин – $7,9\pm0,3$ и $17,4\pm2,4$ соответственно, тогда как в группах 3 и контрольной эти показатели не выходили за пределы нормальных значений.

При сравнении групп 1 и 2 между собой (без учета разделения группы 2 на подгруппы) отмечено, что общее число рефлюксов любого характера и время с $pH>7$ оказались больше у коморбидных больных ($p<0,05$). Время объемного и химического клиренса достоверно не отличалось между группами 1 и 2 (при попарном их сравнении).

Высокие проксимальные рефлюксы наблюдались как в группе 1 (у 9,8% пациентов), так и в группе 2 (в 35,4% случаев); $p>0,05$. Однако разделение группы 2 на подгруппы 2.1 (лица с ИМТ>25, но <30 кг/м²) и 2.2 (лица с ИМТ>30 кг/м²), в которых высокие проксимальные рефлюксы выявлены

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей суточной рН-импедансометрии в исследуемых группах
Table 5. Comparative analysis of daily pH-impedance measurements in the study groups

Признак	Группа 1 (n=18)	Группа 2		Группа 3 (n=17)	Контрольная группа (n=12)	p (*)
		2.1 (n=20)	2.2 (n=22)			
Время с рН<4, %	11,9±1,8	14,2±1,3	16,9±2,5	3,4±0,7	2,0±0,8	0,002
Время с рН>7, %	5,7±0,9	7,1±1,9	39,8±3,6	2,7±0,3	1,4±0,2	0,042
Объемный клиренс, с	42,5±2,9	31,4±1,8	51,9±2,4	15,2±0,7	12,2±2,7	0,504
Химический клиренс, с	176,4±15,9	158,2±13,9	224±17,6	37,4±4,6	55,5±3,9	0,017
Индекс DeMeester	30,8±3,1	32,4±1,7	43,5±2,7	9,6±1,4	7,3±0,8	0,002

соответственно у 14,7 и 47,9% больных, позволило установить достоверные различия между группой 1 и подгруппой 2.2 ($p<0,05$).

Показатели значений суточной рН-импедансометрии в исследуемых группах (с учетом разделения группы 2 на подгруппы) представлены в табл. 5.

Таким образом, повышенное время объемного клиренса пищевода по сравнению с контрольной группой отмечалось в обеих группах пациентов с ГЭРБ, причем между группами больных с нормальной и избыточной массой тела достоверных различий не выявлено.

Обсуждение

Повышенное время объемного клиренса пищевода (вне зависимости от наличия ожирения) по сравнению с контрольной группой свидетельствует об отсутствии влияния ожирения на объемный клиренс пищевода.

В то же время при определении химического клиренса пищевода у больных ГЭРБ обнаружены следующие закономерности. У коморбидных пациентов выявлено замедление химического клиренса по мере возрастания ИМТ. Различия между подгруппами 2.1 и 2.2 являются статистически значимыми ($p<0,05$), т.е. нами выявлена четкая закономерность увеличения продолжительности химического клиренса (ПХК) пищевода по мере возрастания ИМТ. Однако при этом длительный химический клиренс отмечен также в группе больных ГЭРБ с нормальной массой тела, причем он оказался даже выше, чем у больных с избыточной массой тела (подгруппа 2.1), хотя и ниже, чем у лиц с ожирением (подгруппа 2.2). Мы полагаем, что данный феномен может быть объяснен следующим образом.

Как было отмечено выше, у больных ГЭРБ в сочетании с ожирением мы регистрировали ДГР достоверно чаще, чем в контрольной группе, что, очевидно, обусловлено нарастанием внутрибрюшного, интрагастрального и интрадуоденального давления при абдоминальном ожирении [18], дискоординацией моторики антродуоденального отдела с развитием смешанных дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [19].

Соляная кислота оказывает весьма агрессивное воздействие на слизистую оболочку пищевода, о чем свидетельствует значительная ПХК пищевода у пациентов группы 1. При увеличении у пациентов частоты выявления смешанного (желудочного и дуоденального) рефлюктата действие соляной кислоты частично нейтрализуется щелочным содержимым двенадцатиперстной кишки. Хотя рефлюктат при этом по-прежнему сохраняет свой повреждающий потенциал, однако ПХК при этом может несколько снизиться, что имело место у пациентов подгруппы 2.1. У пациентов с более выраженным ожирением (подгруппа 2.2) возрастает доля слабощелочных рефлюксов, что указывает на более значимую роль в составе рефлюктата дуоденального содержимого. Повреждающее воздействие трипсина и дегидроксильных желчных кислот, по-видимому, и является причиной существенного увеличения ПХК. Однако поскольку попарные различия между группами 1 и 2.1 и между группами 1 и 2.2 оказались статистически незначимы ($p>0,05$), то мы можем говорить лишь о выявленных тенденциях.

Полученные результаты позволяют предположить, что пациенты с коморбидным течением ГЭРБ и ожирением могут нуждаться в комплексном подходе при назначении антисекреторной и антирефлюксной терапии с целью предотвращения последствий как ГЭР, так и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, т.е. для нейтрализации воздействия на слизистую оболочку пищевода не только кислотно-пептических, но также и билиарно-панкреатических факторов агрессии.

Заключение

Проведенное исследование посвящено изучению клинико-функциональных особенностей ГЭРБ при ее коморбидном течении с ожирением. Среди обследованных нами пациентов отмечена тенденция к более тяжелому течению ГЭРБ у мужчин по сравнению с женщинами вне зависимости от наличия ожирения. Возможно, это свидетельствует о более высоком уровне базальной кислотной секреции у мужчин [18, 20]. В группе пациентов с ожирением значительно чаще выявлялся рефлюкс-эзофагит степени В и С, чем в группе лиц с нормальной массой тела, а эзофагит степени D выявлен только у коморбидных больных с ИМТ>30 кг/м². Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом течении ГЭРБ у пациентов, имеющих повышенный ИМТ. Это может объясняться такими факторами, как высокое внутрибрюшное давление и формирование грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Для оценки влияния ожирения на характер рефлюктата мы определили зависимость количества слабощелочных рефлюксов от ИМТ. При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь умеренной силы между показателями ИМТ и количеством слабощелочных рефлюксов с рН>7. Выявлено увеличение общей продолжительности таких рефлюксов у больных с ИМТ>30 кг/м², что свидетельствует о более длительной экспозиции слабощелочного рефлюктата у коморбидных пациентов. Данный факт объясняется частым нарушением у таких пациентов анатомической структуры пищевода-кардиального перехода и, как следствие, увеличением частоты преходящих расслаблений НПС, а также повышенным градиентом давления между пищеводом и желудком, в том числе и по причине высокого внутрибрюшного давления у пациентов с ожирением [21].

В проведенном нами исследовании не выявлено влияния ожирения на объемный клиренс пищевода. Несмотря на то, что в обеих группах больных ГЭРБ (как с нормальной, так и с избыточной массой тела) время объемного клиренса увеличено, достоверных различий между этими группами не выявлено.

При определении особенностей химического клиренса пищевода у больных ГЭРБ с нормальной массой тела и коморбидных пациентов с ГЭРБ и ожирением выявлены более интересные закономерности. Замедление химического клиренса зафиксировано в группах больных ГЭРБ вне зависимости от сопутствующего ожирения. У пациентов с ГЭРБ и избыточной массой тела (ИМТ в диапазоне от 25 до 30 кг/м²) этот клиренс оказался также замедлен, но в меньшей степени, чем у лиц с нормальной массой тела (ИМТ ≤ 25 кг/м²) и у больных с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). На наш взгляд, это объясняется частичной нейтрализацией соляной кислоты дуоденальными содержимым, что лимитирует повреждающий потенциал кислого рефлюктата в отношении слизистой оболочки пищевода. По мере нарастания степени ожирения время химического клиренса пищевода вновь возрастает, причем это происходит параллельно со смещением внутрипросветного pH пищевода в щелочную сторону. Это может указывать на возрастание роли повреждающего воздействия дуоденальных факторов агрессии (желчных кислот, панкреатических ферментов, лизолецитина). Кроме того, для таких пациентов характерны более объемный рефлюктат (который складывается из желудочного и дуоденального содержимого) и более выраженные нарушения моторной функции пищевода и желудка, что увеличивает время экспозиции агрессивного рефлюктата к слизистой оболочке пищевода у больных ГЭРБ со значительно выраженным ожирением.

Выявленные различия в характере изменений объемного и химического клиренса пищевода связаны с особенностями их механизмов. Так, объемный клиренс зависит как от первичной перистальтики, инициирующейся после акта глотания, так и от вторичной, осуществляющейся в ответ на растяжение стенок пищевода. ПХК увеличивается из-за снижения секреции муцинов в слизистом слое пищевода и

продукции бикарбонатов слюны, что ведет к затруднению очищения пищевода от попавшего в него рефлюктата.

В клинической практике при верификации диагноза ГЭРБ необходимо детальное обследование, включающее ЭГДС и 24-часовой pH-импедансомониторинг рефлюктата. Комплексный анализ характеристик ГЭР позволяет более подробно оценить течение заболевания, делать предположения о релевантных для каждого пациента факторах агрессии, проводить определение тяжести поражения слизистой оболочки пищевода и благодаря этому оптимизировать подходы к терапии.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
НПС – нижний пищеводный сфинктер

ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
ПХК – продолжительность химического клиренса
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
АЕТ (acid exposure time) – время за кислнения пищевода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313589
2. Кляритская И.Л., Кривой В.В., Работягова Ю.С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Крымский терапевтический журнал*. 2019;4:14-22 [Kliaritskaia IL, Kryvoy VV, Rabotyagova YuS. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. 2019;4:14-22 (in Russian)].
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267-76. DOI:10.1053/j.gastro.2017.07.045
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
5. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175-82.e1-3. DOI:10.1016/j.cgh.2015.04.176

6. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-76. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.015
7. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15. DOI:10.1111/nmo.13067
8. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
9. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-71. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330616
10. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984-94.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2022.01.025
11. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(4):282-93. DOI:10.1038/s41575-023-00883-z
12. Shaqran TM, Ismaeel MM, Alnuaman AA, et al. Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(10):e47420. DOI:10.7759/cureus.47420
13. Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Иськова И.А., Кривой В.В. ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения. *Крымский терапевтический журнал*. 2017;2:45-9 [Kliaritskaia IL, Moshko YuA, Iskova IA, Kryvoy VV. GERD and obesity, clinical features. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2017;2:45-9 (in Russian)].
14. Kristo I, Paireder M, Jomrich G, et al. Silent Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Morbid Obesity Prior to Primary Metabolic Surgery. *Obes Surg*. 2020;30(12):4885-91. DOI:10.1007/s11695-020-04959-6
15. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1399-412.e7. DOI:10.1016/j.cgh.2013.05.009
16. Kristo I, Paireder M, Jomrich G, et al. Modern Esophageal Function Testing and Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2019;29(11):3536-41. DOI:10.1007/s11695-019-04020-1
17. Malkani N, Rashid MU. Systemic Diseases and Gastrointestinal Cancer Risk. *J Cancer Allied Spec*. 2023;9(2):473. DOI:10.37029/jcas.v9i2.473
18. Yen HH, Tseng PH, Shih MC, et al. Derangement of esophageal anatomy and motility in morbidly obese patients: a prospective study based on high-resolution impedance manometry. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(12):2006-15. DOI:10.1016/j.soard.2020.07.023
19. Avvari RK. Theoretical modeling of the resistance to gastric emptying and duodenogastric reflux due to pyloric motility alone, presuming antral and duodenal quiescence. *J Theor Biol*. 2021;508:110460. DOI:10.1016/j.jtbi.2020.110460.
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018 [Storonova OA, Trukhmanov AS. 24-chasovaya rN-impedansometriya. Differentsialnyi diagnoz funktsionalnykh zabolevanii pishchevoda. Posobie dlia vrachei. Pod red. akad. RAN, prof. VT Ivashkina. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2018 (in Russian)].
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4-12 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Rumyantseva DE. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189084-12

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

Высокодозовая двойная схема эрадикации *Helicobacter pylori*: эффективность и безопасность

Н.В. Бакулина¹, В.А. Пономаренко^{✉1}, А.Ш. Керимова¹, Т. Тхай Хиен¹, А.Ш. Шихмагомедова¹, А.М. Велиев², И.В. Савилова¹

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

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

Аннотация

Введение. В статье приведены результаты проспективного открытого сравнительного интервенционного исследования эффективности и безопасности высокодозовой двойной терапии (ВДДТ) для эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции.

Цель. Оценить эффективность и безопасность ВДДТ для эрадикации *H. pylori*, а также возможность повышения эффективности этой схемы добавлением ребамипида.

Материалы и методы. Все пациенты с верифицированной *H. pylori*-инфекцией рандомизированы на три группы в зависимости от схемы лечения. Группа Эра-АмИПП (Эрадикация амоксициллином и ингибитором протонной помпы – ИПП) ($n=24$) получала ВДДТ (эзомепразол 120 мг/сут и амоксициллин 3000 мг/сут) 14 дней. В группе Эра-РебАмИПП (Эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ИПП) ($n=121$) применяли ВДДТ с добавлением ребамипида (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) 300 мг/сут 14 дней. Группа сравнения ($n=101$) получала в течение 14 дней классическую тройную эрадикационную терапию, усиленную препаратом висмута трикалия дицитрата. Эффективность эрадикации оценивали на 4–6-й неделе после окончания терапии. Особое внимание уделяли оценке безопасности терапии, частоте развития нежелательных явлений и приверженности лечению.

Результаты. В исследование включены 246 пациентов. Показана недостаточная эффективность (87,5% [95% доверительный интервал – ДИ 69,0–95,7]) ВДДТ в группе Эра-АмИПП. Добавление ребамипида в дозе 300 мг/сут к ВДДТ в группе Эра-РебАмИПП повышало частоту достижения эрадикации до 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6). Эффективность схемы Эра-РебАмИПП у ранее пролеченных классическими схемами эрадикации пациентов составила 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). Нежелательные явления составили 37,5% (95% ДИ 21,2–57,3) в группе Эра-АмИПП, 19,8% (95% ДИ 13,7–27,8) в группе Эра-РебАмИПП, 31,3% (95% ДИ 22,9–41,1) в группе сравнения ($p=0,07$).

Заключение. Эффективность схемы Эра-РебАмИПП сопоставима с классической трехкомпонентной терапией, усиленной висмутом. Для оценки эффективности данной схемы требуются более масштабные исследования в различных регионах нашей страны.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, ребамипид, ингибитор протонной помпы, эзомепразол, резистентность, повышение эффективности эрадикации

Для цитирования: Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Керимова А.Ш., Тхай Хиен Т., Шихмагомедова А.Ш., Велиев А.М., Савилова И.В. Высокодозовая двойная схема эрадикации *Helicobacter pylori*: эффективность и безопасность. Терапевтический архив. 2025;97(8):642–650. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203300

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Среди стран Восточной Европы Российская Федерация выделяется высокими показателями заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) – 13,7 и 9,2 на 100 тыс. жителей соответственно [1]. Многочисленные исследования подтвердили, что около 90% случаев РЖ связаны с воздействием на слизистую оболочку желудка канцерогена I класса *Helicobacter pylori* [2, 3]. Основными методами профилактики РЖ являются выявление и эрадикация *H. pylori*. Согласно обновленным положениям Маастрихтского консенсуса (Маастрихт VI/Флорентийский консенсус), междисциплинарному консенсусу RE.GA.IN., клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации всем пациентам с *H. pylori*-инфекцией

ей (хеликобактерной инфекцией) показана эрадикационная терапия (ЭТ) [2–6]. Такая тактика позволяет устранить воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и предотвратить развитие предраковых состояний (атрофии, кишечной метаплазии) [7].

Результаты исследования распространенности *H. pylori* за 2015–2023 гг. ($n=50\ 884$) показали, что к 2023 г. уровень инфицирования *H. pylori* в г. Санкт-Петербурге снизился до 32,7%, а суммарная эффективность эрадикации составила 86,8% [8]. Согласно критериям, предложенным D. Graham и соавт. (2007 г.), такая частота достижения эрадикации является неприемлемой (ниже 90% по показателю ITT – намерение лечиться) [9]. Данные Европейского регистра по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* (Hp-EuReg) демонстрируют,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономаренко Виктория Александровна – аспирант каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: ponomarenkotori@mail.ru

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, доц., проректор по науке и инновационной деятельности, зав. каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Керимова Амина Шамхановна – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Тхай Хиен Тиеу – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

✉ Viktoriia A. Ponomarenko. E-mail: ponomarenkotori@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0377-6635

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

Amina Sh. Kerimova. ORCID: 0009-0009-1927-7927

Tieu Thai Hien. ORCID: 0009-0004-4591-0398

The high-dose dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: efficacy and safety

Natalia V. Bakulina¹, Viktoriia A. Ponomarenko^{✉1}, Amina Sh. Kerimova¹, Tieu Thai Hien¹,
Arina Sh. Shihmagomedova¹, Artur M. Veliev², Inna V. Savilova¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. The article presents the results of a prospective open-label comparative interventional study of the efficacy and safety of high-dose dual therapy (HDDT) for eradicating *Helicobacter pylori* infection.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of HDDT of the *H. pylori* eradication regimen, as well as the possible increase in the efficacy of this regimen with the addition of rebamipide.

Materials and methods. All patients with verified *H. pylori* infection were randomized into three groups depending on the treatment regimen. The Era-AmIPP group ($n=24$) received HDDT (esomeprazole 120 mg/day and amoxicillin 3000 mg/day) for 14 days. The Era-RebAmIPP group ($n=121$) received HDDT with rebamipide 300 mg/day for 14 days. The comparison group ($n=101$) received conventional triple eradication therapy enhanced with bismuth tripotassium dicitrate for 14 days. The effectiveness of eradication was evaluated at 4–6 weeks after the end of therapy. Particular attention was paid to assessing the safety of therapy, the incidence of adverse events, and treatment adherence.

Results. The study included 246 patients. Low efficacy (87.5% [95% confidence interval (CI) 69.0–95.7]) of HDDT was shown. Adding rebamipide 300 mg/day to HDDT increased the eradication rate to 96.3% (95% CI 90.9–98.6). The efficacy of the Era-RebAmIPP regimen in patients previously treated with conventional eradication regimens was 91.7% (95% CI 64.6–98.5). Adverse events were reported in 37.5% (95% CI 21.2–57.3) patients in the Era-AmIPP group, 19.8% (95% CI 13.7–27.8) in the Era-RebAmIPP group, and 31.3% (95% CI 22.9–41.1) in the comparison group ($p=0.07$).

Conclusion. The efficacy of the Era-RebAmIPP regimen is comparable to conventional triple therapy with bismuth. To assess the effectiveness of this regimen, larger-scale studies are required in various regions of our country.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, rebamipide, proton pump inhibitor, esomeprazole, resistance, increased eradication efficacy
For citation: Bakulina NV, Ponomarenko VA, Kerimova AS, Thai Hien T, Shihmagomedova AS, Veliev AM, Savilova IV. The high-dose dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: efficacy and safety. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):642–650. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203300

что только четырехкомпонентная терапия в течение 14 дней стабильно обеспечивает эффективность лечения $\geq 90\%$ [10].

Одной из основных причин неэффективности ЭТ является устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, особенно к кларитромицину. Чувствительный *H. pylori* к кларитромицину растет из-за широкого назначения макролидов, преимущественно для лечения респираторных инфекций. Эффективность лечения снижается у пациентов, принимавших макролиды в течение года до эрадикации при использовании как тройной (60,8% против 92,9%; $p<0,0001$), так и сочетанной терапии (85,7% против 98,2%; $p=0,024$) [11]. Аналогичные данные получены в отечественном исследовании (относительный риск 0,21, 95% доверительный интервал – ДИ 0,06–0,69; $p=0,010$) [12]. Уровень резистентности к кларитромицину в г. Санкт-Петербурге составил 19–25% [13, 14].

Исследования показали, что уровень резистентности к амоксициллину остается ниже 1%, что делает его основным кандидатом для терапии 1-й линии при эрадикации *H. pylori*. Кроме того, использование амоксициллина несет минимальный риск вторичной резистентности [15, 16].

Важную роль в успешном лечении могут играть выбор ингибитора протонной помпы (ИПП), его дозировка и ин-

дивидуальные фармакогенетические особенности пациента. Влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на уровень эрадикации *H. pylori* нивелируется при использовании высоких доз ИПП и таких препаратов, как рабепразол и эзомепразол, имеющих ряд фармакокинетических преимуществ [17, 18].

К важным факторам, снижающим приверженность и эффективность ЭТ, следует отнести большое количество принимаемых препаратов, таблеток, плохую переносимость схем, включающих кларитромицин [19].

С учетом растущей резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, в целях повышения эффективности ЭТ и увеличения приверженности терапии международными экспертами предложена концепция высокодозовой двойной терапии (ВДДТ). ВДДТ состоит из антисекреторного препарата (высокой дозы ИПП или калий-конкурентного блокатора ПП) и высокой дозы амоксициллина ≥ 3 г в день. В исследовании с использованием ВДДТ в 2015 г. эрадикация *H. pylori* достигла 95,3%, что свидетельствовало о ее высоком потенциале [20].

В Российской Федерации не оценивали эффективность и безопасность ВДДТ.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ВДДТ для эрадикации *H. pylori*, а также возмож-

Информация об авторах / Information about the authors

Шихмагомедова Арина Шамсудиновна – студентка ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Велиев Артур Мамедович – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Савилова Инна Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Arina Sh. Shihmagomedova. ORCID: 0009-0001-9183-2923

Artur M. Veliev. ORCID: 0009-0006-2857-2475

Inna V. Savilova. ORCID: 0000-0001-6463-6663

ность повышения эффективности этой схемы добавлением ребамипида.

Материалы и методы

Проспективное открытое сравнительное интервенционное исследование проводили в 2023–2025 гг. на кафедре внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). На проведение исследования получено заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 11.10.2023).

Все пациенты информированы о цели, задачах и методах исследования, дали согласие на участие в исследовании, соответствовали критериям включения и не имели критериев, не позволяющих участвовать в исследовании согласно протоколу.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подписанное информированное согласие, адекватная контрацепция для женщин и мужчин; хеликобактерная инфекция, подтвержденная ^{13}C -уреазным дыхательным тестом (^{13}C -УДТ) и/или обнаружением антигена *H. pylori* в кале.

Критерии исключения: непереносимость любого компонента терапии; когнитивные расстройства; нарушения функции печени и/или почек, требующие коррекции режимов дозирования, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами, нестероидными противовоспалительными или другими лекарственными препаратами с побочным действием на желудочно-кишечный тракт; нежелание или невозможность выполнить контрольный тест на хеликобактерную инфекцию; беременность, лактация. Кроме того, пациентов поставили в известность о добровольном характере участия в исследовании и праве отказаться от участия в нем в любой момент без каких-либо последствий.

Всех включенных в исследование пациентов последовательно случайным образом (рандомизацией методом конвертов) распределяли в три группы в зависимости от схемы лечения (14 дней):

1. Группа «Эра-АмИПП» (**Эрадикация амоксициллином и ИПП**) – ВДДТ с применением комбинации ИПП (эзомепразол 40 мг 3 раза в сутки) и антибиотика (амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.
2. Группа «Эра-РебАмИПП» (**Эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ИПП**) – ВДДТ с добавлением ребамипида (Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.), включающая комбинацию ИПП (эзомепразол 40 мг 3 раза в сутки), антибиотика (амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки) и цитопротектора (ребамипид 100 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней.
3. Группа сравнения – классическая тройная ЭТ, усиленная препаратом висмута трикалия дицитратом (эзомепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день) в течение 14 дней.

В экспериментальных схемах пациенты принимали амоксициллин 3000 мг/сут, что является off-label для лечения хеликобактерной инфекции. Однако такая доза не является максимальной. Согласно инструкции по применению амоксициллин при некоторых инфекциях рекомендован в дозе 6000 мг/сут до 4 нед. Препарат обладает большой терапевтической шириной, низкой токсичностью, как и эзомепразол.

В исследовании эзомепразол назначался в дозе 120 мг, off-label применительно к хеликобактерной инфекции. При синдроме Золлингера–Эллисона эзомепразол назначали в дозах до 240 мг в течение многих лет без серьезных нежелательных явлений (НЯ). Анализ литературных данных, опыта зарубежных коллег и иностранных клинических рекомендаций позволил выбрать указанные дозы препаратов в схемах лечения.

Эффективность эрадикации оценивали на 4–6-й неделе после окончания терапии ^{13}C -УДТ или определением антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом.

Первичной конечной точкой стала эффективность эрадикации *H. pylori*.

Эффективность изучали в трех подгруппах пациентов.

1. Анализ по протоколу ИТТ (intention-to-treat) – анализ данных всех пациентов, начавших терапию. Терапию пациентов, не прошедших контроль лечения, расценивали как неэффективную.
2. Анализ по протоколу РР (per-protocol) – анализ данных пациентов, которые приняли не менее 90% назначенных препаратов и полностью закончили терапию согласно протоколу.
3. Модифицированный ИТТ (mITT) включал всех пациентов, которые завершили все этапы наблюдения (прошли контроль эрадикации после терапии), вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу.

Вторичными конечными точками стали НЯ и приверженность лечению. НЯ оценивали путем опроса пациентов с помощью анкеты. Приверженность лечению оценивали методом контроля пустых блистеров. Приверженность считали высокой при приеме более 90% назначенных препаратов.

Полученные данные внесены в Европейский регистр *H. pylori* (Hp-EuReg). В онлайн-базу данных на платформе AEG-REDCap вносили возраст, пол, факт предшествующей ЭТ, способ диагностики *H. pylori*, диагноз и симптомы, которые определили показания к проведению эрадикации, сведения о ранее проводившихся курсах ЭТ, назначенную схему ЭТ, сроки и способ контроля ЭТ, НЯ, приверженность лечению (принято более 90% препаратов).

Статистическую обработку данных производили с использованием пакетов прикладных программ Excel, Statistica 10, GraphPad Prism 10.4.1. Проверку количественных показателей на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали среднее значение и стандартное отклонение $Me \pm SD$. Статистическую значимость различных значений определяли с использованием критерия хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса (для малых выборок). ДИ рассчитывали на основе углового преобразования Фишера. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования диагностику *H. pylori* проводили 654 пациентам, из них у 289 подтверждена *H. pylori*-инфекция, 28 человек не соответствовали критериям включения, 15 отказались от участия в исследовании (**рис. 1**). В результате в исследование включены 246 пациентов с верифицированной *H. pylori*-инфекцией.

После включения в исследование 24–25 пациентов в каждую группу подведены промежуточные итоги оценки эффективности терапии, которые поставили под сомнение целесообразности лечения ВДДТ Эра-АмИПП, в связи с чем набор

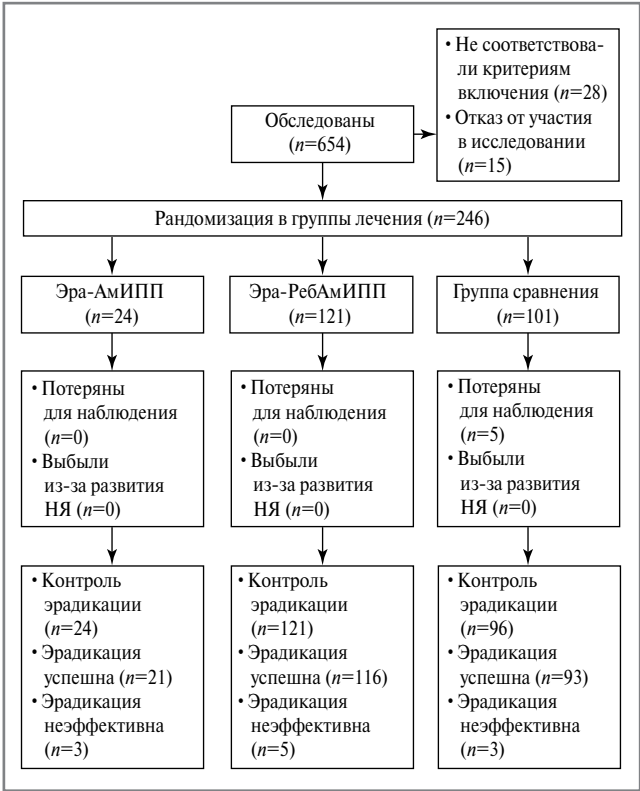


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

в эту группу был остановлен. Группу Эра-АмиПП составили 24 пациента. Набор пациентов в остальные группы продолжался. В группу ВДДТ Эра-РебАмиПП включен 121 пациент. Из этой группы 109 (90,1%) человек не получали ЭТ в прошлом (первичные, «наивные» пациенты), а у 12 (9,9%) была одна предшествующая ЭТ (повторные пациенты). Из анамнеза известно, что в качестве терапии 1-й линии среди повторных пациентов 3 человека на протяжении 14 дней принимали классическую тройную терапию, усиленную висмутом, 1 получил сочетанную терапию 14 дней, 8 пациентов – тройную терапию (из них 1 пациент – в течение 10 дней, остальные 7 – в течение 14 дней).

Группа сравнения включала 101 человека, которые ранее не проходили ЭТ.

Исходные характеристики пациентов

Средний возраст пациентов в группе двойной терапии – 44,7±11,8 года, в группе двойной терапии с добав-

лением ребамипида – 46,6±14,7 года, в группе сравнения – 46,3±14,4 года. Средний возраст в сравниваемых группах статистически не отличался (p=0,88). Во всех исследуемых группах преобладали женщины (62,5, 68,6 и 65,3% соответственно); p=0,79 (табл. 1). Среди первичных и повторных пациентов группы Эра-РебАмиПП достоверных различий по полу не выявлено. Однако повторные пациенты в группе Эра-РебАмиПП были старше по сравнению с первичными пациентами этой группы (55,8±14,6 против 45,6±14,4; p=0,04); табл. 2. Показание к назначению ЭТ у пациентов во всех группах – *H. pylori*-инфекция.

Оценка эффективности ЭТ

В группу двойной терапии (Эра-АмиПП) вошли 24 пациента, в группу двойной терапии с добавлением ребамипида (Эра-РебАмиПП) – 121 пациент, в группу сравнения – 101 пациент. В группе сравнения 5 (4,95%) пациентов были потеряны для наблюдения, а оценить эффективность проведенного у них лечения было невозможно.

Оценка эффективности эрадикации проведена в группе двойной терапии у 24 пациентов, в группе двойной терапии с добавлением ребамипида – у 121, в группе сравнения – у 96 (см. рис. 1).

По всем показателям (ITT, PP и mITT) эффективность эрадикации в группе двойной терапии составила 87,5% (95% ДИ 69,0–95,7). В связи с неприемлемым (низким) уровнем эффективности решено приостановить набор в эту группу пациентов по этическим соображениям.

Эффективность эрадикации по ITT среди первичных пациентов Эра-РебАмиПП составила 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6), а среди пациентов, получавших данную терапию как эрадикацию 2-й линии, – 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). В группе сравнения эффективность ЭТ по показателю ITT составила 92,1% (95% ДИ 85,1–95,9); табл. 3.

При анализе PP в группе Эра-РебАмиПП эрадикация оказалась успешной у 105 пациентов из 109 (96,3; 95% ДИ 90,9–98,6), в группе двойной терапии – у 21 из 24 (87,5%; 95% ДИ 69,0–95,7), в группе сравнения – у 93 из 95 (97,9%; 95% ДИ 92,7–99,4); см. табл. 3. По показателю PP в группе сравнения была наиболее высокая эффективность ЭТ – 97,9% (95% ДИ 92,7–99,4), в группе двойной терапии – самая низкая, составившая 87,5% (95% ДИ 69,0–95,7). Соответственно, эффективность двойной схемы ЭТ, примененной в данном исследовании, без добавления ребамипида не соответствует современным критериям приемлемой терапии [9] и не может рассматриваться в качестве 1-й линии терапии хеликобактерной инфекции.

Результаты сравнения эффективности ЭТ у пациентов в группе Эра-РебАмиПП приведены в табл. 4. Наиболее успешная эрадикация отмечена среди первичных паци-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the study patients

Показатель	Эра-АмиПП, n=24		Эра-РебАмиПП, n=121		Группа сравнения, n=101		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
	24	100,0	121	100,0	101	100,0	
Пол							
мужчины	9	37,5	38	31,4	35	34,7	0,79
женщины	15	62,5	83	68,6	66	65,3	
Возраст							
средний возраст (лет)	44,7±11,8		46,6±14,7		46,3±14,4		0,88

Таблица 2. Характеристики пациентов группы Эра-РебАмИПП
Table 2. Patient characteristics of the Era-RebAmIPP group

Показатель	Эра-РебАмИПП первичные, n=109		Эра-РебАмИПП повторные, n=12		p
	абс.	%	абс.	%	
	109	100,0	12	100,0	
Пол					
мужчины	37	33,9	1	8,3	0,14
женщины	72	66,1	11	91,7	
Возраст					
средний возраст (лет)	45,6±14,4		55,8±14,6		0,04*

*Достоверность различий.

ентов – у 96,3% (95% ДИ 90,9–98,6). Однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p>0,05$).

Оценка безопасности используемых схем эрадикации

Частота развития НЯ приведена в табл. 5.

В анализ вошли 24 (100%) пациента из группы двойной терапии, 121 (100%) – из группы Эра-РебАмИПП, 96 (95%) – из группы сравнения.

НЯ зарегистрированы у 9 пациентов (37,5%; 95% ДИ 21,2–57,3) из группы двойной терапии, у 24 человек (19,8%; 95% ДИ 13,7–27,8) из группы Эра-РебАмИПП и у 30 (31,3%; 95% ДИ 22,9–41,1) из группы сравнения. Число пациентов с НЯ в исследуемых группах было сопоставимо ($p=0,07$).

В группе двойной терапии чаще всего пациентов беспокоили диарея (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9), боль в животе (20,8%; 95% ДИ 9,2–40,5) и вздутие живота (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9). В группе Эра-РебАмИПП пациенты наиболее часто предъявляли жалобы на дискомфорт в животе (14,1%; 95% ДИ 8,9–21,4), абдоминальную боль (10,7%; 95% ДИ 6,4–17,5) и диарею (12,4%; 95% ДИ 7,7–19,5). В группе сравнения чаще всего отмечали дискомфорт в животе (18,8%; 95% ДИ 12,2–27,7) и диарею (13,5%; 95% ДИ 8,1–21,8). В группе сравнения возникали жалобы на головную боль (1,0%; 95% ДИ 0,2–5,7), кожные высыпания (4,2%; 95% ДИ

Таблица 3. Эффективность эрадикации в исследуемых группах «наивных» пациентов
Table 3. Eradication efficiency in the study groups of treatment-naive patients

Показатель	Эра-АмИПП	Эра-РебАмИПП	Группа сравнения	p
ITT				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/101 (92,1)	0,20
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	85,1–95,9	
PP				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/95 (97,9)	0,06
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	92,7–99,4	
mITT				
Частота эрадикации, абс. (%)	21/24 (87,5)	105/109 (96,3)	93/96 (96,9)	0,12
95% ДИ	69,0–95,7	90,9–98,6	91,2–98,9	

Таблица 4. Эффективность эрадикации в группе Эра-РебАмИПП
Table 4. Eradication efficiency in the Era-RebAmIPP group

Показатель	Первичные	Повторные	p
ITT (PP, mITT)			
Частота эрадикации, абс. (%)	105/109 (96,3)	11/12 (91,7)	0,99
95% ДИ	90,9–98,6	64,6–98,5	

1,6–10,2), а горечь/сухость/неприятный привкус во рту различной степени выраженности отмечали практически все пациенты. В группе двойной терапии и двойной терапии с ребамипидом таких НЯ не зарегистрировано.

Все указанные НЯ были незначительными или умеренно выраженными. Учащение стула до 3–4 раз в сутки и изменение формы кала (в основном 5–6-й тип по Бристольской шкале) чаще всего не доставляли пациентам значительного дискомфорта и не требовали отмены препаратов. Исключение составил один случай диареи в группе сравнения, потребовавший прекращения лечения. Диарея (6–7-й тип по Бристольской шкале) возникла в первый день лечения и продолжалась в течение 7 дней (стул до 10 раз в сутки), эрадикация не достигнута по результату дыхательного теста.

В группе двойной терапии статистически чаще встречалось вздутие живота (25,0%; 95% ДИ 12,0–44,9); $p=0,001$. В группе сравнения значимо меньше пациентов беспокоили боли в животе (3%; 95% ДИ 1,1–8,8); $p=0,01$. По другим НЯ статистически значимых различий между группами не выявлено. После завершения лечения побочные эффекты прекращались в среднем к 7–8-му дню.

Комплаентность оценивали у 246 пациентов. В группе двойной терапии и двойной терапии с ребамипидом у всех пациентов отмечена высокая приверженность лечению, а в группе сравнения – только у 94,1% (95/101). Остальные 5 пациентов из группы сравнения потеряны для наблюдения. Оценить у них прием хотя бы одной дозы препарата и развитие НЯ не представлялось возможным, а 1 пациент прекратил прием препаратов на 7-й день лечения из-за диареи.

Обсуждение

Анализ российских данных Европейского регистра отражает вариативность и сложность повседневной клини-

Таблица 5. Частота развития НЯ, абс. (%)

Table 5. Incidence of AE, n (%)

НЯ	Эра-АмИПП, n=24	Эра-РабАмИПП, n=121	Группа сравнения, n=96	p
Число пациентов с НЯ	9 (37,5)	24 (19,8)	30 (31,3)	0,07
Диспепсия	2 (8,3)	5 (4,1)	2 (2,1)	0,33
Тошнота	3 (12,5)	5 (4,1)	3 (3,1)	0,14
Рвота	0	0	2 (2,1)	0,21
Боль в животе	5 (20,8)	13 (10,7)	3 (3,1)	0,01*
Вздутие живота	6 (25,0)	4 (3,3)	8 (8,3)	0,001**
Дискомфорт в животе	4 (16,7)	17 (14,1)	18 (18,8)	0,65
Головная боль	1 (4,2)	0	1 (1,0)	0,12
Диарея	6 (25,0)	15 (12,4)	13 (13,5)	0,26
Изжога после окончания лечения	2 (8,3)	5 (4,1)	4 (4,2)	0,65
Запор после окончания лечения	0	2 (1,7)	5 (5,2)	0,20
Другие НЯ	0	2 (1,7)	6 (6,3)	0,11
Принято >90% препаратов	24 (100,0)	121 (100,0)	95 (98,9)	0,47

ческой практики [10]. Выбор схемы эрадикации в регионах с неизвестным уровнем резистентности или высокой резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу представляет определенные трудности. Резистентность к амоксициллину не превышает 2% и может не учитываться при выборе схемы [21].

Амоксициллин – бактерицидный антибиотик из группы пенициллина, который ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки, вызывая гибель бактерий. Доказано, что ключевым фактором успеха ВДДТ является создание и поддержание внутрижелудочного уровня кислотности (рН) выше 6 для оптимизации тканевой фармакокинетики и фармакодинамики амоксициллина. При сочетании с высокими дозами ИПП на фоне дозы амоксициллина 3 г происходит эрадикация микроорганизма не только на поверхности, в желудочных ямках, но и в слое слизи [22].

Обоснованием выбора эзомепразола в настоящем исследовании служит работа, в которой 346 пациентам с хеликобактерной инфекцией назначена схема эрадикации с эзомепразолом 40 мг 3 раза в день и амоксициллином 750 мг 4 раза в день в течение 14 дней (группа ЭА; n=173) либо рабепразолом 20 мг с амоксициллином 750 мг 4 раза в день в течение 14 дней (группа РА; n=173). Эффективность эрадикации между группами значимо различалась и составила 90,2% в группе ЭА и 80,9% в группе РА (p=0,014) [ИТТ] и 92,9 и 85,9% (p=0,039) [РР] соответственно. НЯ были сопоставимы в обеих группах [23].

Не менее впечатляющие результаты двухкомпонентной схемы продемонстрированы в португальском исследовании, в котором одна группа пациентов получала классическую квадротерапию в течение 10 дней, а вторая группа – ВДДТ в течение 14 дней. В обе схемы лечения в качестве ИПП выбран эзомепразол 40 мг 2 раза в день. Эффективность эрадикации была значительно выше у пациентов группы ВДДТ по сравнению с квадротерапией – 96,2 и 81,4% (p=0,022) [ИТТ], 95,9 и 81% (p=0,025) [РР] соответственно. Данные различия были еще более выражены при анализе эффективности терапии 2-й линии на уровне 100% (ВДДТ) против 62,5% (p=0,028). Побочные эффекты суще-

ственно не различались между группами ВДДТ и квадротерапии с висмутом – 2,0 и 7,0% (p=0,254) [ИТТ], 0 и 4,8% (p=0,210) [РР] соответственно [24].

Представляется перспективным применение ВДДТ в качестве терапии 2-й линии при неудачной попытке эрадикации. Так, в китайском исследовании назначали ВДДТ (эзомепразол 20 мг 4 раза в день и амоксициллин 750 мг 4 раза в день) в качестве терапии 2-й линии. Эффективность лечения составила по показателю ИТТ 93,6%, а по РР – 94,5%. НЯ зарегистрированы у 10 (9,2%) участников [25].

Результаты подтверждают систематический обзор и метаанализ, включающий 101 исследование с участием 21 745 пациентов. Таким образом, ВДДТ с ИПП и амоксициллином можно рассматривать как эффективную схему лечения *H. pylori* у первичных и повторных пациентов, что отражено в клинических рекомендациях ряда стран [26]. В России эффективность данной схемы не исследовали. Несмотря на зарубежные литературные данные, свидетельствующие об эффективности двойной терапии, проведенное нами пилотное исследование показало недостаточную эффективность ВДДТ (Эра-АмИПП), что не позволило в дальнейшем использовать эту схему. Возможно, в российской популяции с преобладанием быстрых и ультрабыстрых метаболитов ИПП потребуются другие антисекреторные препараты или еще большие дозы ИПП. К примеру, при нейроэндокринных опухолях желудка имеется опыт применения эзомепразола в дозах 240 мг/сут, что отражено в инструкции по применению.

Для повышения эффективности терапии при отсутствии объективной информации о резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам в регионах Российской Федерации рекомендовано применять меры, повышающие результативность схемы эрадикации (добавлять соединения висмута, цитопротекторы, пробиотики и др.) [2]. С позиции доказанной эффективности проведенных исследований, накопленного российского и азиатского опыта применения особый интерес представляет добавление ребамипида к ЭТ, что позволяет увеличивать ее эффективность на 11,9% [27].

Ребамипид – оптически активное производное α -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, являющееся цитопротекторным лекарственным препаратом, разработанным и внедренным в клиническую практику в Японии в 1990 г. [28]. Основным показанием к применению ребамипида является комплексная терапия эрозивно-язвенных, в том числе при хеликобактерной инфекции, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами поражений гастродуоденальной зоны [29].

Впервые свойства ребамипида улучшать показатели эрадикации описаны в 1998 г. в работе К. Nahm и соавт., где схема двойной терапии при добавлении ребамипида в течение 14 дней была эффективнее на 18% [30].

Отечественные исследования также подтверждают возможности оптимизации лечения при добавлении ребамипида к схемам эрадикации. В исследовании «Бастион» сравнивали эффективность классической тройной, четырехкомпонентной и оптимизированной ребамипидом схем ЭТ. Частота достижения эрадикации составила 75, 85 и 95% соответственно [31]. Применение ребамипида улучшало эффективность эрадикации как во время одновременно-го применения с антибиотиками (отношение шансов 1,16, 95% ДИ 0,32–4,24), так и при последующем продолжении лечения ребамипидом (отношение шансов 1,5, 95% ДИ 0,34–6,7) [32].

В настоящем исследовании добавление ребамипида увеличило уровень эрадикации *H. pylori* на 8,8% – с 87,5 до 96,3% (mITT; $p=0,21$).

Известно, что после неэффективной эрадикации резистентность к кларитромицину приближается к 80%, а резистентность к двум группам антибиотиков – к 63%, что снижает эффективность повторных курсов терапии [33]. При этом резистентность к амоксициллину остается крайне низкой даже после нескольких курсов эрадикации. В проведенном исследовании в группу Эра-РебАмИПП включены пациенты с неудачной попыткой эрадикации. Высокие дозы ИПП и амоксициллина, включение в схему ребамипида позволили достичь эффективности эрадикации 91,7% (95% ДИ 64,6–98,5). Безусловно, небольшой объем выборки повторных пациентов группы Эра-РебАмИПП и одноцентровой характер исследования не позволяют однозначно говорить о воспроизводимости результата. Требуется проведение отдельного, более масштабного исследования. Возможно, наше исследование может дать дополнительную информацию о том, как работают схемы у разных групп пациентов, и позволит использовать двойную терапию с ребамипидом в качестве терапии 2-й линии после включения в исследование большего числа таких пациентов.

Наряду с эффективностью важно отметить безопасность схем эрадикации, особенно с высокими дозами ИПП и амоксициллина, назначаемыми не по инструкции по применению. В работе показано, что количество НЯ в сравнимых группах статистически не отличалось ($p=0,07$).

Особое внимание в исследовании уделялось подробному инструктированию пациентов о необходимости четко соблюдать режим дозирования препаратов. Возможно, тесный контакт с врачом-исследователем и консультирование по всем вопросам, возникающим в рамках протокола, способствовали высокой приверженности лечению и также внесли вклад в эффективность всех схем эрадикации.

На основании проведенного исследования получен патент на изобретение №2834989 «Способ эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*». Набор пациентов в группу Эра-РебАмИПП продолжается для получения большего массива данных.

Заключение

Эффективность четырнадцатидневной двойной высокодозовой схемы ЭТ (Эра-АмИПП) не достигает 90%, что не соответствует современным критериям приемлемой терапии. Однако добавление к данной схеме цитопротекторного препарата ребамипида существенно повлияло на эффективность терапии и позволило добиться высокой эффективности эрадикации у 96,3% «наивных», не леченных ранее пациентов.

ЭТ по схеме Эра-РебАмИПП может быть рассмотрена в качестве 1-й линии терапии *H. pylori*, однако необходимо подчеркнуть юридические аспекты, возникающие при использовании препаратов off-label. В исследовании использовали амоксициллин и эзомепразол в дозировках, отличных от указанных в официальных инструкциях по применению препаратов для лечения *H. pylori*-инфекции. Предложенная схема не входит в клинические рекомендации по лечению хеликобактерной инфекции в нашей стране. Исследование проводится с одобрения этического комитета. Учитывая принятую правительством РФ стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности, поиск схем эрадикации с минимальным количеством антибиотиков представляется важной задачей. Для оценки эффективности данной схемы требуются более масштабные исследования в различных регионах нашей страны.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования.

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н.В. Бакулина – концептуализация, методология, формальный анализ, хроматографическое исследование, курация данных, надзор, управление проектом, критический пересмотр текста, написание – рецензирование и редактирование, утверждение окончательного варианта; В.А. Пономаренко – концептуализация, исследование, методология, ресурсы, написание – первоначальный вариант, утверждение окончательного варианта; А.Ш. Керимова – курация данных, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Т.Х. Тиеу – курация данных, формальный анализ, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.Ш. Шихмагомедова – курация данных, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.М. Велиев – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, ресурсы, визуализация; И.В. Савилова – формальный анализ, статистический анализ, визуализация, написание – первоначальный вариант, утверждение окончательного варианта.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE cri-

*Способ эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Патент на изобретение №2834989. Патентовладельцы: ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Изобретатели: Бакулина Наталья Валерьевна, Пономаренко Виктория Александровна, Савилова Инна Викторовна. Дата подачи заявки: 2 июля 2024 г. Дата выдачи патента: 19 февраля 2025 г.

teria. N.V. Bakulina – conceptualization, methodology, formal analysis, chromatographic analysis, data curation, supervision, project administration, critical editing of the text, writing – review & editing, approval of the final text; V.A. Ponomarenko – conceptualization, investigation, methodology, resources, writing – original draft preparation, approval of the final text; A.Sh. Kerimova – data curation, formal analysis, writing – original draft preparation; Tieu T.H. – data curation, formal analysis, visualization, writing – original draft preparation; A.Sh. Shihmagomedova – data curation, visualization, writing – original draft preparation; A.M. Veliev – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation, resources, visualization; I.V. Savilova – formal analysis, statistical analysis, visualization, writing – review & editing, approval of the final text.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 11.10.2023). 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 of Mechnikov North-Western State Medical University (protocol No. 10 dated 11.10.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ВДДТ – высокодозовая двойная терапия

ДИ – доверительный интервал

ИПП – ингибитор протонной помпы

НЯ – нежелательное явление

РЖ – рак желудка

Эра-АмИПП – эрадикация амоксициллином и ингибитором протонной помпы

Эра-РебАмИПП – эрадикация ребамипидом, амоксициллином и ингибитором протонной помпы

ЭТ – эрадикационная терапия

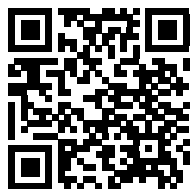
¹³С-УДТ – ¹³С-уреазный дыхательный тест

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GLOBOCAN 2022: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide and Russian Federation in 2022. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>. Accessed: 25.01.2025.
2. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
3. Шептулин А.А. Основные положения согласительного совещания «Мaaстрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;32(5):70-4 [Sheptulin AA. The Main Statements of the Consensus “Maastricht-VI” (2022) on the Diagnostics and Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;32(5):70-4 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-5-70-74
4. 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*. 2023;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*. 2023;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
5. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А., и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть I: дефиниции, Helicobacter pylori-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):54-70 [Bordin DS, Mozgovoy SI, Livzan MA. Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, Helicobacter pylori-Associated and Autoimmune Gastritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(2):54-70 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70
6. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407-41. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331164
7. Ford AC, Yuan Y, Forman D, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005583. DOI:10.1002/14651858.CD005583.pub3
8. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Савилова И.В., и др. Динамика распространённости инфекции Helicobacter pylori с 2015 по 2023 годы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(3):41-51 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilova IV, et al. Dynamics of the prevalence of Helicobacter pylori infection from 2015 to 2023. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(3):41-51 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov623259
9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):275-8. DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x
10. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
11. Muñoz-Gómez P, Jordán-Castro JA, Abanades-Tercero M, et al. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate Helicobacter pylori with clarithromycin-containing regimens. *Helicobacter*. 2018;23(1). DOI:10.1111/hel.12452
12. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;4:75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavy YuA. The efficiency and safety of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;18(4):75-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688475-81

13. Молостова А.С., Гладышев Н.С., Сварваль А.В., и др. Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2020;(17):54-9 [Molostova AS, Gladyshev NS, Svarval AV, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection: problems and prospects. *Medical Alphabet*. 2020;(17):54-9 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-17-54-59
14. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:91-5 [Simanenkov VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* according to bacteriological testing. *Lech vrach*. 2015;(4):91-5 (in Russian)].
15. Liang CM, Tai WC, Hsu PI, et al. Trend of changes in antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820976990. DOI:10.1177/1756284820976990
16. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1058. DOI:10.3390/antibiotics10091058
17. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16029-36. DOI:10.3748/wjg.v20.i43.16029
18. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., и др. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):34-40 [Bakulina NV, Maev IV, Savilova IV, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):34-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000380
19. Du Y, Zhu H, Liu J, et al. Consensus on eradication of *Helicobacter pylori* and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai). *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(4):624-2. DOI:10.1111/jgh.14947
20. Attumi TA, Graham DY. High-dose extended-release lansoprazole (dexlansoprazole) and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Helicobacter*. 2014;19(4):319-22. DOI:10.1111/hel.12126
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16-23 [Maev IV, Andreyev DN, Bordin DS, et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16-23 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22
22. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(1):5-12. DOI:10.1093/jac/39.1.5
23. Tai WC, Wu IT, Wang HM, et al. The multicenter real-world report of the efficacies of 14-day esomeprazole-based and rabeprazole-based high-dose dual therapy in first-line *Helicobacter pylori* eradication in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(4):601-10. DOI:10.1016/j.jmii.2024.02.009
24. Macedo Silva V, Lima Capela T, Freitas M, et al. A "new" option in *Helicobacter pylori* eradication: High-dose amoxicillin dual therapy outperforms bismuth quadruple therapy in a high dual resistance setting. *Helicobacter*. 2023;28(3):e12962. DOI:10.1111/hel.12962
25. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):895-905.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2014.10.036
26. Li J, Shi H, Zhou F, et al. The Efficacy and Safety of Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in China: A Systemic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(1):12-23. DOI:10.1097/MCG.0000000000001902
27. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
28. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3-S11. DOI:10.1007/s10620-005-2800-9
29. Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Бакулин И.Г. Ребамипид – тридцатилетний опыт применения. *Терапевтический архив*. 2025;96(12):1217-22 [Bakulina NV, Ponomarenko VA, Bakulin IG. Rebamipide: thirty years of experience. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;96(12):1217-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203041
30. Nahm KB, Lee KJ, Kim YS, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl.):192S-9S.
31. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека*. 2017:65-71 [Simanenkov VI, Bakulina NV, Fil TS, Khubieva AKh. Evaluation of efficiency of *H. pylori* eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the bastion trial. *Farmateka*. 2017:65-71 (in Russian)].
32. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
33. Xie J, Peng J, Liu D, et al. Treatment failure is a key factor in the development of *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2024;29(3):e13091. DOI:10.1111/hel.13091

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастритах

М.В. Чеботарева^{1,2}, К.А. Никольская^{1,2}, Д.Н. Андреев³, А.С. Дорофеев¹, С.Г. Хомерики¹, Л.А. Цапкова¹, Е.В. Парфенчикова¹, А.М. Велиев³, А.Ю. Спасенов¹, И.Н. Войнован¹, Д.С. Бордин^{1,3,4}

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможность использования сывороточных маркеров атрофии слизистой оболочки желудка – СОЖ (пепсиногенов – ПГ I и ПГ II) для формирования групп высокого риска развития рака желудка (Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA III–IV стадии) в зависимости от этиологии гастрита.

Материалы и методы. Обследованы 237 (56 мужчин и 181 женщина) пациентов: всем выполнен ¹³C-уреазный дыхательный тест, анализ крови на GastroPanel (ПГ I, ПГ II, гастрин-17, антитела к *Helicobacter pylori* – иммуноглобулин класса G), анализ крови на антитела к париетальным клеткам желудка, проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией СОЖ из 5 стандартных точек по Сиднейской системе и гистоморфологическим исследованием по системе OLGA, а также биопсия для выявления инфекции *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции. Исследуемые лица разделены на 3 группы в зависимости от этиологии гастрита: 1-я группа включала 55 больных хроническим гастритом – аутоиммунным и ассоциированным с *H. pylori* (АИГ+ НР+); 2-я группа – 47 пациентов с АИГ и отрицательными тестами на инфекцию *H. pylori* (АИГ+ НР-); 3-я группа – 135 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, и отрицательными маркерами АИГ (АИГ- НР+).

Результаты. Анализ показал, что у больных АИГ (2-я группа) серологические маркеры атрофии наиболее надежно предсказывали тяжёлую атрофию (OLGA III–IV стадии): при соотношении ПГ I/ПГ II ≤3 она выявлялась в 70,21% случаев, при снижении ПГ I ≤30 мкг/л – в 68,08%. В 1-й группе III–IV стадии по OLGA диагностированы в 20% случаев при показателях ПГ I/ПГ II ≤3, в 18,18% – при снижении ПГ I ≤30 мкг/л. При анализе диагностической точности биомаркеров GastroPanel в идентификации выраженной атрофии (OLGA III–IV стадии) в общей выборке пациентов удалось добиться максимально приближенного к референсным показателям порогового значения (cut-off) при сохранении относительно высокой чувствительности и специфичности – 75,81 и 81,50% для ПГ I ≤30 мкг/л и 85,48 и 64,50% – для ПГ I/ПГ II ≤3 соответственно. При этом оптимальный cut-off в исследуемой популяции для показателя ПГ I составил <22,5 мкг/л (чувствительность – 72,58%, специфичность 88,00%), а для соотношения ПГ I/ПГ II – ≤2 (чувствительность – 80,65%, специфичность 78,50%).

Заключение. Сывороточные пепсиногены могут применяться в московской популяции в качестве неинвазивного маркера атрофии СОЖ для формирования групп пациентов высокого риска развития рака желудка, которым необходимо проведение эндоскопического исследования.

Ключевые слова: атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, рак желудка, сывороточный пепсиноген, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Чеботарева М.В., Никольская К.А., Андреев Д.Н., Дорофеев А.С., Хомерики С.Г., Цапкова Л.А., Парфенчикова Е.В., Велиев А.М., Спасенов А.Ю., Войнован И.Н., Бордин Д.С. Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастритах. Терапевтический архив. 2025;97(8):651–659. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203343

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: dbordin@mail.ru

Чеботарева Маргарита Викторовна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист организационно-методического отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ

Никольская Карине Аксельевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. организационно-методическим отд. по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ

Андреев Дмитрий Николаевич – 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»

[✉]**Dmitry S. Bordin.** E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

Margarita V. Chebotareva. ORCID: 0000-0002-0175-4328

Karine A. Nikolskaya. ORCID: 0000-0002-1477-888X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis

Margarita V. Chebotareva^{1,2}, Karine A. Nikolskaya^{1,2}, Dmitry N. Andreev³, Alexey S. Dorofeev¹, Sergey G. Khomeriki¹, Larisa A. Tsapkova¹, Elena V. Parfenchikova¹, Artur M. Veliev³, Aleksey Yu. Spasenov¹, Irina N. Voynovan¹, Dmitry S. Bordin^{1,3,4}

¹Leginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the possibility of using serum markers of atrophy (pepsinogens – PG I and II) to form high-risk groups for gastric cancer (Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA stage III–IV) depending on the etiology of gastritis.

Materials and methods. A total of 237 (56 men and 181 women) patients were examined. All patients underwent a ¹³C-urea breath test, a blood test for GastroPanel (PG I, PG II, gastrin-17, antibodies to *Helicobacter pylori* immunoglobulin G), a blood test for antibodies to gastric parietal cells. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with a biopsy of the gastric mucosa from 5 standard points according to the Sydney system and a histomorphological study according to the OLGA system, as well as a biopsy to detect *H. pylori* infection using the polymerase chain reaction. The patients were divided into 3 groups depending on the etiology of gastritis: Group 1 included 55 patients with chronic gastritis, autoimmune gastritis and associated with *H. pylori* gastritis (AIG+HP+); Group 2 – 47 patients with AIG and negative tests for *H. pylori* infection (AIG+HP-); Group 3 – 135 patients with chronic gastritis associated with *H. pylori* and negative markers of AIG (AIG-HP+).

Results. The analysis showed that in patients with AIG (group 2), the most reliable serological markers of atrophy predicted severe atrophy (OLGA stage III–IV): when the ratio PG I/PG II was ≤ 3 , it was detected in 70.21% of cases, and when PG I decreased to ≤ 30 $\mu\text{g/L}$, it was found in 68.08%. In group 1, stages III–IV according to OLGA were diagnosed in 20% of cases with PG I/PG II indicators ≤ 3 ; and in 18.18% with a decrease in PG I ≤ 30 $\mu\text{g/L}$. When analyzing the diagnostic accuracy of GastroPanel biomarkers in identifying severe atrophy (OLGA stages III–IV) in the total sample of patients (all 3 groups), it was possible to achieve cut-off indicators as close as possible to the reference values while maintaining a relatively high sensitivity and specificity – 75.81% and 81.50% for PG I ≤ 30 $\mu\text{g/L}$ and 85.48% and 64.50% for PG I/PG II ≤ 3 , respectively. The optimal cut-off in the study population for the PG I indicator was <22.5 $\mu\text{g/L}$ (sensitivity – 72.58%, specificity – 88.00%), and for the PG I/PG II ratio ≤ 2 (sensitivity – 80.65%, specificity – 78.50%).

Conclusion. Serum pepsinogens can be used in the Moscow population as a non-invasive marker of gastric mucosa atrophy for the formation of high-risk patient groups for gastric cancer requiring endoscopic examination.

Keywords: atrophic gastritis, autoimmune gastritis, gastric cancer, serum pepsinogens, *Helicobacter pylori*

For citation: Chebotareva MV, Nikolskaya KA, Andreev DN, Dorofeev AS, Khomeriki SG, Tsapkova LA, Parfenchikova EV, Veliev AM, Spasenov AYU, Voynovan IN, Bordin DS. Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):651–659. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203343

Введение

Хронический гастрит (ХГ) рассматривается как предраковое состояние, при котором риск развития рака желудка (РЖ) зависит от этиологии и стадии заболевания [1]. Для определения стадии гастрита по протоколу OLGA (опе-

ративной системы оценки гастритов – Operative Link for Gastritis Assessment) при проведении эндоскопического исследования необходимо взять не менее 2 биоптатов из антрального отдела и 2 биоптатов – из тела желудка. Пациентам с высоким риском развития рака (III–IV стадия по

Информация об авторах / Information about the authors

Дорофеев Алексей Сергеевич – мл. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Alexey S. Dorofeev. ORCID: 0000-0002-8515-6658

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. инновационной патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Цапкова Лариса Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. онкогенетики и наследственных заболеваний Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Larisa A. Tsapkova. ORCID: 0000-0002-7206-8691

Парфенчикова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием диагностической эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Elena V. Parfenchikova. ORCID: 0000-0002-6972-8644

Велиев Артур Мамедович – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Artur M. Veliev. ORCID: 0009-0006-2857-2475

Спасенов Алексей Юрьевич – аналитик данных, статистик ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Aleksey Yu. Spasenov. ORCID: 0000-0001-7492-7966

Войнован Ирина Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Irina N. Voynovan. ORCID: 0000-0002-5584-8514

системе OLGA) рекомендовано динамическое эндоскопическое наблюдение с интервалом 1 раз в 3 года. Поскольку эндоскопический скрининг экономически затратен, для формирования групп высокого риска развития РЖ предложена предварительная оценка неинвазивных маркеров атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) – уровня сывороточного пепсиногена I (ПГ I) и соотношения ПГ I/ПГ II. Наиболее частыми причинами развития атрофического гастрита (АтГ) являются инфекция *H. pylori* и аутоиммунный гастрит (АИГ), а также их сочетание.

В настоящее время РЖ занимает 5-е место среди всех онкологических заболеваний и 4-е – среди причин смертности от рака в мире. В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрировано 19 389 случаев РЖ, это соответствует 5-му месту в структуре онкологических заболеваний: среди женщин доля данной патологии составила 4,9%, а среди мужчин – 6,3%. За этот же период болезнь унесла жизни 13 605 человек. По уровню смертности в России среди летальных исходов от всех онкологических заболеваний РЖ занимает 2-е место у мужчин (9,4%) и 4-е место – у женщин (7,4%) [2]. В связи с тенденцией к изменению структуры населения за счет прироста лиц пожилого возраста прогнозируется, что заболеваемость и смертность от РЖ в будущем возрастает во всем мире или, возможно, только в Европе. В большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью при наличии симптомов на поздних стадиях РЖ, что подчеркивает важность ранней диагностики до возникновения симптомов. Однако такой метод диагностики, как эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), остается дорогостоящим, к тому же он носит инвазивный характер. Именно поэтому особенно важно проводить предварительный отбор населения с формированием групп высокого риска развития РЖ для проведения эндоскопического наблюдения, что может стать экономически выгодным для системы здравоохранения [3].

Двумя основными этиологическими факторами АтГ являются инфекция *Helicobacter pylori* и АИГ. Поскольку проведение эндоскопического скрининга экономически затратно, серологические методы диагностики могут быть рассмотрены как неинвазивные маркеры атрофии СОЖ. На основе их результатов можно выделить лиц группы риска, которым показано проведение эндоскопического исследования для оценки стадии атрофии и этиологии гастрита [4].

Сывороточные ПГ (СПГ) отражают не только функциональное, но и морфологическое состояние СОЖ. Пониженные показатели СПГ (ПГ I < 30 мкг/л и/или соотношение ПГ I/ПГ II < 3) могут помочь в выявлении поздних стадий атрофии СОЖ, что особенно важно для формирования групп высокого риска развития РЖ [2].

Главная цель скрининга РЖ – выявление этого заболевания на ранней стадии, что повышает эффективность лечения и способствует снижению смертности от РЖ [5]. Снижение заболеваемости и смертности от РЖ может быть достигнуто путем комплексного подхода, включающего как первичную профилактику (своевременное выявление и эрадикацию *H. pylori*), так и вторичную профилактику. Последняя предполагает проведение эндоскопического скрининга для выявления раннего РЖ, а также формирование групп пациентов высокого риска развития РЖ (с морфологически верифицированной тяжелой атрофией СОЖ) с последующим динамическим эндоскопическим наблюдением [2, 6].

Цель исследования – оценить возможность использования сывороточных маркеров атрофии СОЖ (ПГ I и ПГ II) для формирования групп высокого риска развития РЖ (OLGA III–IV стадии) в зависимости от этиологии гастрита.

Материалы и методы

Проведено обследование 237 пациентов (56 мужчин и 181 женщины). Выборка формировалась в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в ходе «Эпидемиологического исследования распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение №0903-1/22 от 21.03.2022). Все обследуемые лица соответствовали следующим критериям включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
 - подписанная форма информированного согласия.
- Критерии не включения:
- прием антибактериальных и висмутсодержащих препаратов в течение 30 дней, ингибиторов протонной помпы – в течение 14 дней;
 - ранее проведенная эрадикация инфекции *H. pylori*;
 - гастрэктомия или частичная резекции желудка в анамнезе;
 - беременность, период лактации.

Всем пациентам выполнен ^{13}C -уреазный дыхательный тест (^{13}C -УДТ), комплексный анализ крови GastroPanel (ПГ I, ПГ II, соотношение ПГ I/ПГ II, гастрин-17, антитела к *H. pylori* – иммуноглобулин – Ig класса G), анализ крови на антитела к париетальным клеткам желудка, проведены ЭГДС с биопсией из 5 стандартных точек по Сиднейской системе с последующим морфологическим исследованием биоптатов и оценкой по системе OLGA, а также биопсия из антрального отдела желудка для выявления инфекции *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Таким образом, для выявления или исключения инфекции *H. pylori* у каждого больного мы применяли 4 метода: ^{13}C -УДТ, морфологическое исследование и ПЦР биоптатов СОЖ, обнаружение антител к *H. pylori* IgG. Наличие инфекции считалось подтвержденным, если как минимум один из методов ее диагностики был положительным. При этом критерием диагноза АИГ служило выявление антител к париетальным клеткам желудка.

С учетом полученных данных пациенты разделены на 3 группы в зависимости от этиологии ХГ:

- 1-я группа включала 55 больных ХГ сочетанной этиологии – АИГ и *H. pylori*-ассоциированным (АИГ+НР+), из них 11 мужчин с медианой возраста 53 (48,0–64,5) года и 44 женщины – с медианой возраста 55 (45,75–62,62) лет;
- 2-я группа – 47 пациентов с АИГ и отрицательными тестами на инфекцию *H. pylori* (АИГ+НР-), из них 4 мужчины с медианой возраста 61 (50,0–71,75) год и 43 женщины – с медианой возраста 59 (47,0–65,0) лет;
- 3-я группа – 135 пациентов с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, и отрицательными маркерами АИГ (АИГ-НР+), из них 41 мужчина с медианой возраста 51 (40,0–57,0) год и 94 женщины – с медианой возраста 49,5 (39,0–62,75) года.

Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в **табл. 1**.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали посредством значений медианы (Q_2), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Для визуализации соответствующих одномерных распределений применяли диаграмму размаха. Для сравнения независимых выборок, распределение значений которых отличалось от нормального, использовали U -критерий Манна–Уитни. Оценку диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности наступления исследуемого исхода выполняли с использованием метода анализа площади под кривой (Receiver Operating

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. General characteristics of the study patients

Параметр	Группа		
	1-я АИГ+НР+ (n=55)	2-я АИГ+НР- (n=47)	3-я АИГ-НР+ (n=135)
Женский пол			
число пациентов, абс.	44	43	94
медиана возраста, лет	55 (45,75–62,25)	59 (47,0–65,0)	49,5 (39,0–62,75)
Мужской пол			
число пациентов, абс.	11	4	41
медиана возраста, лет	53 (48,0–64,5)	61 (50,0–71,75)	51 (40,0–57,0)

Таблица 2. Распределение стадии атрофии в зависимости от среднего уровня отношения ПГ I/ПГ II
Table 2. Distribution of the atrophy stage depending on the average PG I/PG II ratio

ПГ I/ПГ II	Q ₂ (Q ₁ –Q ₃) OLGA		p
	0–I–II	III–IV	
АИГ+НР+ (n=55)	4,0 (3,0–5,0)	1,0 (1,0–1,6)	<0,01
АИГ+НР- (n=47)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,247
АИГ-НР+ (n=135)	5,0 (4,0–6,0)	3,0 (2,0–5,0)	0,015

Characteristic – Area Under Curve – ROC-AUC). Прогностические свойства исследуемых характеристик, представленных в виде дискриминантных функций, анализировали с помощью показателя чувствительности и специфичности. Диагностическую эффективность характеристик определяли как долю верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, производили расчет средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), соответствующих границам 95% доверительного интервала (*ДИ*).

Результаты

По результатам обследования в соответствии с алгоритмом, представленным на рис. 1, в исследование включены 237 пациентов с последующим формированием 3 групп из этой когорты: АИГ+НР+, АИГ+НР-, АИГ-НР+.

Проведен анализ пациентов в зависимости от этиологии гастрита с учетом стадий атрофии СОЖ по системе OLGA 0–I–II и III–IV на основании средних значений соотношения ПГ I/ПГ II и ПГ I. Полученные результаты выявили следующие закономерности.

У пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori* (1 и 3-я группы) отмечено статистически значимое снижение медианы среднего уровня соотношения ПГ I/ПГ II при нарастании морфологически верифицированной стадии атрофии: в 1-й группе – 4,0 (3,0–5,0) для стадий атрофии по системе OLGA 0–II и 1,0 (1,0–1,6) – для тяжелой атрофии

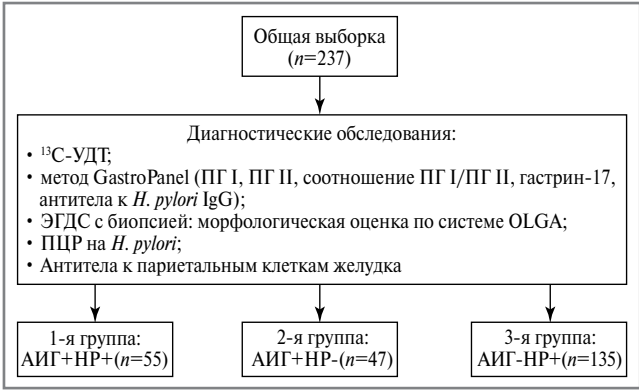


Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Study design.

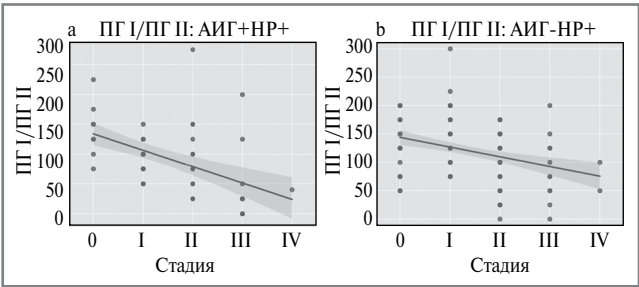


Рис. 2. Статистически значимая медиана между средним уровнем соотношения ПГ I/ПГ II в зависимости от стадии атрофии в группах АИГ+НР+ (а) и АИГ-НР+ (б).
Fig. 2. A statistically significant median between the average PG I/PG II ratio depending on the stage of atrophy in the AIG+HR+ (a) and AIG-HR+ (b) groups.

(OLGA III–IV); в 3-й группе – 5,0 (4,0–6,0) и 3,0 (2,0–5,0) – для аналогичных стадий по системе OLGA соответственно (табл. 2, рис. 2). Эти различия, вероятно, связаны с преимущественным вовлечением антрального отдела желудка при инфекции *H. pylori*, в отличие от АИГ, при котором атрофия ограничена телом желудка.

Во 2-й группе медиана среднего уровня соотношения ПГ I/ПГ II была низкой вне зависимости от морфологической стадии по системе OLGA.

Медиана значений ПГ I статистически значимо снижалась при нарастании стадии атрофии по системе OLGA в 1-й группе: с 68,94 (47,21–98,98) мкг/л при OLGA 0–II до 10,23 (4,43–29,4) мкг/л при OLGA III–IV. В 2 и 3-й группах не выявлено статистически значимого изменения медианы уровня ПГ I (табл. 3, рис. 3). В 3-й группе (ХГ, ассоциированный с *H. pylori*) это может быть обусловлено тем, что уровень соотношения ПГ I/ПГ II является более чувствительным маркером атрофии СОЖ в сравнении с ПГ I, особенно на поздних стадиях атрофии.

Проведена оценка распределения стадии атрофии СОЖ по системе OLGA (0–I–II и III–IV) у пациентов 3 групп в зависимости от уровня соотношения ПГ I/ПГ II (табл. 4) и ПГ I (табл. 5), а также их сочетания (табл. 6).

Анализ показал, что в 1-й группе (АИГ+НР+) III–IV стадия по системе OLGA диагностирована в 20% случаев при показателях ПГ I/ПГ II ≤3 и в 18,18% – при снижении уровня ПГ I ≤30 мкг/л. При учете сочетания ПГ I/ПГ II ≤3 и ПГ I ≤30 мкг/л – в 18,18% случаев.

Таблица 3. Распределение стадии атрофии в зависимости от среднего уровня ПГ I, мкг/л
Table 3. Distribution of the atrophy stage depending on the average PG I level, µg/L

Группа	ПГ I		p
	Q ₂ (Q ₁ –Q ₃) OLGA		
	0–I–II	III–IV	
АИГ+НР+ (n=55)	68,94 (47,21–98,98)	10,23 (4,43–29,4)	<0,01
АИГ+НР- (n=47)	9,379 (4,970–17,86)	8,58 (3,56–13,06)	0,658
АИГ-НР+ (n=135)	77,66 (61,96–98,18)	103,9 (58,96–140,6)	0,271

Таблица 5. Показатели ПГ I в зависимости от стадии атрофии по системе OLGA у пациентов 3 групп
Table 5. PG I levels depending on the stage of atrophy according to the OLGA system in patients of three groups

Группа, абс. (%)	ПГ I, мкг/л			
	≤30		>30	
	стадия OLGA			
	0-II	III-IV	0-II	III-IV
АИГ+НР+ (n=55)	4 (7,27)	10 (18,18)	38 (69,09)	3 (5,45)
АИГ+НР- (n=47)	14 (29,78)	32 (68,08)	0 (0,0)	1 (2,12)
АИГ-НР+ (n=135)	4 (2,96)	2 (1,48)	118 (87,40%)	11 (8,14)

У больных АИГ (2-й группы) серологические маркеры атрофии наиболее надежно предсказывали тяжелую атрофию (OLGA III–IV стадии): при соотношении ПГ I/ПГ II ≤3 она выявлялась в 70,21% случаев, при снижении ПГ I ≤30 мкг/л – в 68,08%.

У больных ХГ, ассоциированным с *H. pylori* (3-й группы), в большинстве случаев уровни ПГ I и ПГ II находились в пределах референсных значений, при этом морфологически выявлялась атрофия 0–I–II стадии по системе OLGA. Вероятно, это связано с более низкой медианой возраста пациентов – 49,5 (39,0–62,75) года у женщин и 51 (40,0–57,0) год – у мужчин в сравнении с 1 и 2-й группами. Коэффициент корреляция Спирмена между возрастом и стадиями атрофии по OLGA в 3-й группе составил 0,4 (p<0,01).

Табл. 7–9 отображают диагностическую чувствительность и специфичность биомаркеров GastroPanel (ПГ I ≤30 мкг/л, соотношение ПГ I/ПГ II ≤3) относительно показателей при III–IV стадии по системе OLGA и в зависимости от этиологии гастрита.

В 1-й группе (АИГ+НР+) получены следующие данные: ПГ I ≤30 мкг/л (чувствительность – 74,42%, специфичность – 92,68%), соотношение ПГ I/ПГ II ≤3 (чувствительность – 84,62%, специфичность – 57,14%). Оптимальный показатель порогового значения в исследуемой популяции для показателя ПГ I составил ≤29,4 мкг/л (чувствительность – 76,92%, специфичность – 90,48%), соотношения ПГ I/ПГ II ≤3, а именно ≤1,6 (чувствительность – 76,92%, специфичность – 92,86%).

Во 2-й группе (АИГ+НР-) выявлены показатели: ПГ I ≤30 мкг/л (чувствительность – 96,97%, специфичность –

Таблица 4. Показатели отношения ПГ I/ПГ II в зависимости от стадии атрофии по системе OLGA у пациентов 3 групп
Table 4. PG I/PG II ratio depending on the stage of atrophy according to the OLGA system in patients of three groups

Группа, абс. (%)	ПГ I/ПГ II			
	≤3		>3	
	стадия OLGA			
	0-II	III-IV	0-II	III-IV
АИГ+НР+ (n=55)	18 (32,72)	11 (20,0)	24 (43,63)	2 (3,63)
АИГ+НР- (n=47)	12 (25,53)	33 (70,21)	2 (4,25)	0 (0,0)
АИГ-НР+ (n=135)	29 (21,48)	7 (5,18)	93 (68,88)	6 (4,44)

Таблица 6. Показатели сочетания соотношения ПГ I/ПГ II и ПГ I в зависимости от стадии атрофии по системе OLGA у пациентов 3 групп

Table 6. PG I/PG II ratio and PG I level depending on the stage of atrophy according to the OLGA system in patients of three groups

Группа, абс. (%)	ПГ I/ПГ II≤3 и ПГ I≤30, мкг/л		ПГ I/ПГ II>3 и ПГ I>30, мкг/л	
	стадия OLGA			
	0-II	III-IV	0-II	III-IV
АИГ+НР+ (n=55)	4 (7,27)	10 (18,18)	38 (69,09)	3 (5,45)
АИГ+НР- (n=47)	12 (25,53)	32 (68,08)	2 (4,25)	1 (2,12)
АИГ-НР+ (n=135)	4 (2,96)	2 (1,48)	118 (87,4)	11 (8,14)

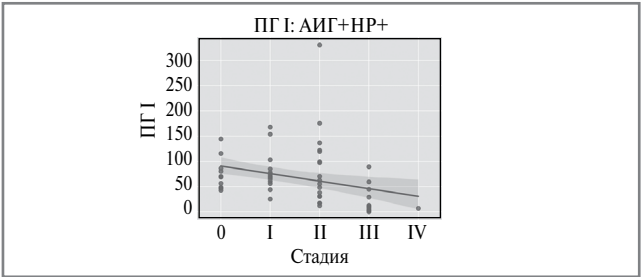


Рис. 3. Статистически значимая медиана между средним уровнем ПГ I (мкг/л) в зависимости от стадии атрофии в 1-й группе (АИГ+НР+).
Fig. 3. A statistically significant median between the average PG I level (µg/L) depending on the stage of atrophy in group 1 (AIH+HP+).

0,0%, т.е. значение соответствующей метрики не использовалось при интерпретации результатов), соотношение ПГ I/ПГ II ≤3 (чувствительность – 100,0%, специфичность – 14,29%). Полученные данные могут быть обусловлены вовлечением в патологический процесс тела желудка и, как

Таблица 7. Показатели чувствительности и специфичности GastroPanel относительно OLGA III–IV стадии в 1-й группе (АИГ+НР+)

Table 7. Sensitivity and specificity of the GastroPanel versus OLGA stage III–IV in group 1 (AIG+HP+)

Показатель	ПГ I	ПГ I/ПГ II
<i>Cut-off тест-системы</i>		
Cut-off, мкг/л	≤30	≤3
Чувствительность, %	74,42	84,62
Специфичность, %	92,68	57,14
<i>Оптимальные cut-off в исследуемой популяции</i>		
Cut-off, мкг/л	≤29,4	≤1,6
Чувствительность, %	76,92	76,92
Специфичность, %	90,48	92,86

Примечание. Здесь и далее в табл. 8–10: cut-off – референсные показатели порогового значения.

Таблица 9. Показатели чувствительности и специфичности GastroPanel относительно OLGA III–IV стадии в 3-й группе (АИГ-НР+)

Table 9. Sensitivity and specificity of the GastroPanel versus OLGA stage III–IV in group 3 (AIG-HP+)

Показатель	ПГ I	ПГ I/ПГ II
<i>Cut-off тест-системы</i>		
Cut-off, мкг/л	≤30	≤3
Чувствительность, %	33,33	53,85
Специфичность, %	91,47	76,23
<i>Оптимальные cut-off в исследуемой популяции</i>		
Cut-off, мкг/л	<98,26	≤4
Чувствительность, %	61,54	69,23
Специфичность, %	75,41	61,48

следствие, снижением или отсутствием выработки ПГ I. Оптимальный показатель порогового значения в исследуемой популяции для показателя ПГ I составил ≤11,57 мкг/л (чувствительность – 69,7%, специфичность – 50,0%), соотношения ПГ I/ПГ II ≤2 (чувствительность – 96,97%, специфичность – 21,43%).

В группе 3-й группе (АИГ-НР+) показатели чувствительности и специфичности были наиболее низкими: ПГ I ≤30 мкг/л (чувствительность – 33,33%, специфичность – 91,47%), соотношение ПГ I/ПГ II ≤3 (чувствительность – 53,85%, специфичность – 76,23%), что может быть связано с изолированным поражением антрального отдела желудка. При этом оптимальный показатель порогового значения в исследуемой популяции для показателя ПГ I составил <98,26 мкг/л (чувствительность – 61,54%, специфичность – 75,41%), соотношения ПГ I/ПГ II ≤4 (чувствительность – 69,23%, специфичность – 61,48%).

При анализе диагностической точности биомаркеров GastroPanel в общей выборке пациентов (всех 3 групп) удалось добиться максимально приближенного к референсным показателям порогового значения при сохранении относительно высокой чувствительности и специфичности – 75,81 и 81,5% для ПГ I ≤30 мкг/л и 85,48 и 64,5% – для ПГ I/ПГ II ≤3 соответственно (табл. 10). При этом опти-

Таблица 8. Показатели чувствительности и специфичности GastroPanel относительно OLGA III–IV стадии во 2-й группе (АИГ+НР-)

Table 8. Sensitivity and specificity of the GastroPanel versus OLGA stage III–IV in group 2 (AIG+HP-)

Показатель	ПГ I	ПГ I/ПГ II
<i>Cut-off тест-системы</i>		
Cut-off, мкг/л	≤30	≤3
Чувствительность, %	96,97	100,0
Специфичность, %	0,0	14,29
<i>Оптимальные cut-off в исследуемой популяции</i>		
Cut-off, мкг/л	≤11,57	≤2
Чувствительность, %	69,70	96,97
Специфичность, %	50,00	21,43

Таблица 10. Показатели чувствительности и специфичности GastroPanel относительно OLGA III–IV стадии во всей выборке пациентов

Table 10. Sensitivity and specificity of the GastroPanel versus OLGA stage III–IV in the overall patient population

Показатель	ПГ I	ПГ I/ПГ II
<i>Cut-off тест-системы</i>		
Cut-off, мкг/л	≤30	≤3
Чувствительность, %	75,81	85,48
Специфичность, %	81,5	64,5
<i>Оптимальные cut-off в исследуемой популяции</i>		
Cut-off, мкг/л	≤22,52	≤2
Чувствительность, %	72,58	80,65
Специфичность, %	88,0	78,5

мальный показатель порогового значения в исследуемой популяции для показателя ПГ I составил <22,5 мкг/л (чувствительность – 72,58%, специфичность – 88,0%), а соотношения ПГ I/ПГ II ≤2 (чувствительность – 80,65%, специфичность – 78,5%).

На рис. 4 показана ROC-кривая для ПГ I (а) и ПГ I/ПГ II (б) относительно OLGA III–IV стадии. Выявлена высокая связь между ПГ I и тяжестью атрофии (AUC=0,81) и отношением ПГ I/ПГ II (AUC=0,85).

Обсуждение

АтГ – заболевание, при котором происходит потеря желудочных желез с метаплазией или без нее в условиях хронического воспаления. Основными причинами возникновения АтГ являются инфекция *H. pylori* и АИГ [7, 8]. По оценке риска прогрессирования АтГ при моделировании прогноза заболеваемости, число случаев РЖ увеличится в течение 20 лет на 62%, если сохранятся текущие эпидемиологические тенденции [9]. РЖ развивается преимущественно на фоне предраковых поражений желудка, таких как атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия СОЖ. Этот патологический процесс – каскад желудочного канцерогенеза – описан Р. Correa. Поэтому при диагностике ХГ необходимо установить этиологию и стратифицировать риск

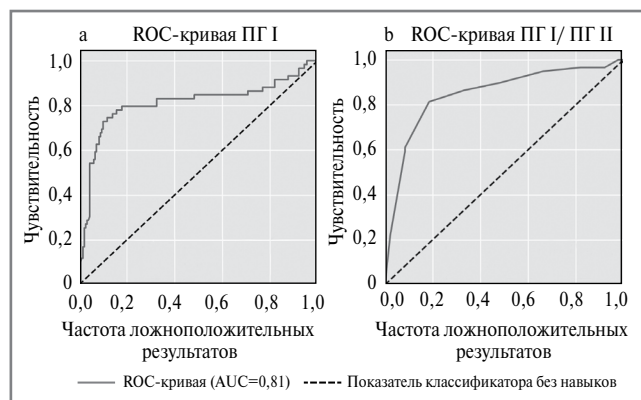


Рис. 4. Соотношение ПГ I (a) и ПГ I/ПГ II (b) при выявлении подтвержденного биопсией тяжелого АТГ в ROC-анализе.

Fig. 4. The ratio of PG I (a) and PG I/PG II (b) for the detection of biopsy-confirmed severe atrophic gastritis in the ROC analysis.

развития РЖ [2]. Связь между ХГ и развитием РЖ давно установлена. Согласно консенсусу Маастрихт VI примерно 90% случаев РЖ обусловлены инфекцией *H. pylori*. В 1994 г. Всемирная организация здравоохранения классифицировала инфекцию *H. pylori* как канцероген 1-го типа [2]. АИГ – еще один изучаемый фактор риска развития РЖ. В последние годы его роль в развитии аденокарциномы желудка пересматривается, и теперь АИГ в большей степени ассоциируется с риском развития нейроэндокринных опухолей желудка 1-го типа [10]. АТГ вне зависимости от этиологии должен быть подтвержден гистологически [8, 11].

Эндоскопическое исследование с морфологической верификацией стадии атрофии для скрининга ранних предраковых изменений СОЖ является высокоэффективным, однако дорогостоящим методом для системы здравоохранения. В связи с этим перед исследователями стоит задача поиска более доступных и эффективных методов диагностики предраковых изменений СОЖ с последующим формированием когорт пациентов, направляемых для проведения эндоскопического исследования для более точного формирования групп высокого риска развития РЖ на основании морфологической оценки. Одним из таких методов, активно обсуждаемых в медицинском сообществе, является исследование СПГ как неинвазивного маркера атрофии СОЖ. Несмотря на проводимые исследования, вопрос о возможности широкого использования СПГ остается открытым. Опубликованные данные противоречивы и определяются особенностями изучаемых популяций.

В ряде исследований показано, что серологическая диагностика может применяться в качестве предиктора атрофии СОЖ и служить основанием для проведения ЭГДС с биопсией и морфологической верификации по системе OLGA. При этом низкий показатель ПГ I и/или соотношения ПГ I/ПГ II позволяет выявить пациентов с тяжелыми стадиями атрофии СОЖ, отражая более высокий риск развития РЖ. Данные, полученные из регионов с высокой заболеваемостью РЖ, например в странах Восточной Азии, подтверждают это положение.

Исследования, проведенные в Латвии, демонстрируют более низкую чувствительность метода для умеренной и тяжелой атрофии (52%) при его высокой специфичности (90%). Показатель AUC составил 0,77, при этом корректировка пороговых значений не дала каких-либо значимых результатов [2].

Систематический обзор и метаанализ, проведенные с целью оценки эффективности серологического тестирования (ПГ ≤ 70 нг/мл и соотношение ПГ I/ПГ II ≤ 3) для диагностики АТГ, показали чувствительность 59% (95% ДИ 38–78) [12]. В 2004 г. опубликован метаанализ, согласно которому уровень ПГ ≤ 50 нг/мл и соотношение ПГ I/ПГ II ≤ 3 являются пороговыми значениями для диагностики дисплазии [13]. В метаанализе 2015 г. выявлена корреляция между сниженными СПГ и атрофией СОЖ. Так, суммарные чувствительность и специфичность для диагностики РЖ составили 0,69 (95% ДИ 0,60–0,76) и 0,73 (95% ДИ 0,62–0,82) соответственно, в то же время суммарные чувствительность и специфичность для выявления АТГ были 0,69 (95% ДИ 0,55–0,80) и 0,88 (95% ДИ 0,77–0,94) соответственно [14].

В настоящее время для оценки риска РЖ рекомендуется выполнение ЭГДС с полным осмотром СОЖ и проведением биопсии по OLGA и/или OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia – системе гистопатологического стадирования, разработанной как модификации системы OLGA) для определения тяжести атрофического процесса и его распространенности [15, 16]. По результатам морфологического заключения в зависимости от стадии атрофии определяются необходимость и частота проведения эндоскопического наблюдения. Протокол проведения биопсии по OLGA требует забор 5 фрагментов из желудка: 2 – из антрального отдела, 2 – из тела желудка, и, по обновленной Сиднейской системе, еще 1 образец биопсии следует взять из *incisura angularis*. В дополнение должен проводиться забор биопсийного материала из любых подозрительных участков СОЖ [2, 8].

Гистологическое заключение должно содержать топографию, степень атрофических изменений, а также стадию OLGA/OLGIM, которая хорошо коррелирует с риском РЖ и может повлиять на стратегию наблюдения. В метаанализе показано, что у пациентов с III–IV стадией атрофии СОЖ, выявленной по системам OLGA или OLGIM, риск развития РЖ был выше по сравнению с больными с 0–II стадией. В странах со средней и высокой заболеваемостью РЖ отношение шансов составило 2,64 (95% ДИ 1,84–3,79) для III–IV стадии по системе OLGA и 3,99 (95% ДИ 3,0–5,21) – для III–IV стадии по системе OLGIM. Недавно опубликованный консенсус RE.GA.IN (Real-World Gastritis Initiative) рекомендует проведение ЭГДС пациентам с III–IV стадией по OLGA/OLGIM с интервалом 3 года или в соответствии с местными рекомендациями [15]. Согласно MAPS III пациентам с III–IV стадиями атрофии рекомендовано эндоскопическое наблюдение каждые 3 года, а при наличии семейного анамнеза в отношении РЖ – каждые 1–2 года [17].

Представленные нами данные демонстрируют довольно высокую чувствительность (75,81%) и специфичность (81,5%) референсных показателей порогового значения тест-системы GastroPanel для уровня ПГ ≤ 30 мкг/л в московской популяции. Кроме того, выявлена большая чувствительность (85,48%) при меньшей специфичности (64,5%) соотношения ПГ I/ПГ II ≤ 3 . При оптимизации показателей порогового значения несколько снижается чувствительность, но нарастает специфичность.

У пациентов с инфекцией *H. pylori* мы чаще наблюдали нормальные показатели СПГ и 0–I–II стадию атрофии, вероятно, из-за исходного поражения антрального отдела и интактного тела желудка. Что касается средних значений соотношения ПГ I/ПГ II и их корреляции со стадией атрофии, мы выявили статистически значимую медиану в группах АИГ+НР+ и АИГ-НР+, по всей вероятности, за

счет персистенции инфекции *H. pylori* и вовлечения в патологический процесс антрального отдела желудка, из-за чего происходит «утяжеление» стадии атрофии. Однако существуют небольшие отличия при оценке средних значений ПГ I. Корреляционную связь наблюдали только в группе АИГ+НР+, что позволяет сделать вывод о более чувствительном показателе соотношения ПГ I/ПГ II и дискутировать о показателе порогового значения для ПГ I.

Показатели чувствительности уровней СПГ (ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II) для выявления III–IV стадий атрофии СОЖ по системе OLGA были наиболее высокими во 2-й группе пациентов (АИГ+НР-) ввиду вовлечения в патологический процесс тела желудка. Напротив, в 3-й группе (АИГ-НР+) наблюдали низкие показатели чувствительности за счет поражения преимущественно антрального отдела желудка.

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность сывороточных маркеров атрофии (ПГ I и ПГ II) при выявлении групп пациентов высокого риска развития РЖ (OLGA III–IV стадии) в московской популяции. Наши результаты напрямую подчеркивают важность своевременного скрининга факторов риска атрофии, основным и наиболее распространенным из которых признана инфекция *H. pylori* [18, 19]. В 2 метаанализах показано, что эрадикация *H. pylori* достоверно снижает риск РЖ у пациентов с хроническим АтГ или неатрофическим гастритом (суммарный относительный риск 0,64, 95% ДИ 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (относительный риск 0,88, 95% ДИ 0,59–1,31) [20, 21]. Вместе с тем необходимо учитывать, что эффективность эрадикационной терапии зависит от многих факторов, главными из которых можно считать резистентность микроорганизма и комплаенс пациента, что подчеркивает обязательный характер контрольного тестирования на инфекцию после проведенного лечения [22–24]. Отдельно стоит отметить, что препараты, таргетно влияющие на атрофию СОЖ, находятся в процессе разработки и формирования доказательной базы эффективности [16]. Однако в ряде независимых исследований показано, что терапия ребамипидом приводит к

регрессу морфологических признаков воспаления [25–27], а также может способствовать снижению выраженности атрофических изменений СОЖ [28, 29].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что сывороточные пепсиногены могут применяться в московской популяции в качестве неинвазивного маркера атрофии СОЖ для формирования групп пациентов высокого риска развития РЖ, которым необходимо проведение эндоскопического исследования.

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

Conflict 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. Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение №0903-1/22 от 21.03.2022).

Funding source. The article was prepared within the framework of the scientific and practical project in the field of medicine "Epidemiological study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Moscow" (agreement No. 0903-1/22 dated 21.03.2022).

Список сокращений

¹³С-УДТ – ¹³С-уреазный дыхательный тест

АИГ – аутоиммунный гастрит

АтГ – атрофический гастрит

ДИ – доверительный интервал

ПГ – пепсиноген

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЖ – рак желудка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СПГ – сывороточный пепсиноген

ХГ – хронический гастрит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

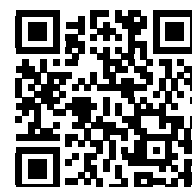
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bordin D, Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World J Gastroenterol*. 2024;30(13):1851-8. DOI:10.3748/wjg.v30.i13.1851
- Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2024;96(12):59-64 [Bordin DS, Nikolskaya KA, Chebotareva MV, Khatkov IE. Modern strategies for the gastric cancer prevention. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(12):59-64 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203080
- Robles C, Rudzite D, Polaka I, et al. Assessment of serum pepsinogens with and without co-testing with gastrin-17 in gastric cancer risk assessment-results from the GISTAR Pilot Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1746. DOI:10.3390/diagnostics12071746
- Kriķe P, Shums Z, Poļaka I, et al. The diagnostic value of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies, pepsinogens, and gastrin-17 in corpus-restricted atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2784. DOI:10.3390/diagnostics12112784
- Куваев Р.О., Никонов Е.Л., Кашин С.В., Гусейнова С.Р. Роль эндоскопии в программах скрининга рака верхних отделов пищеварительного тракта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):79-88 [Kuvaev RO, Nikonov EL, Kashin SV, Guseinova SR. The impact of endoscopy in upper gastrointestinal tract cancer screening programs. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):79-88 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20241302179
- 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
7. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И., и др. Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):66-73 [Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI, et al. Chronic autoimmune gastritis: Risk factors, clinical manifestations and principles of diagnosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(39):66-73 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73
 8. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325-32.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2021.06.078
 9. Leja M. Where are we with gastric cancer screening in Europe in 2024? *Gut*. 2024;73(12):2074-82. DOI:10.1136/gutjnl-2024-332705
 10. Hoft SG, Noto CN, DiPaolo RJ. Two distinct etiologies of gastric cancer: Infection and autoimmunity. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:752346. DOI:10.3389/fcell.2021.752346
 11. Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, et al. Autoimmune atrophic gastritis: A clinical review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1310. DOI:10.3390/cancers16071310
 12. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J Clin Med*. 2019;8(5):657. DOI:10.3390/jcm8050657
 13. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004;11(3):141-7. DOI:10.1258/0969141041732184
 14. Huang Y Kai, Yu J Chun, Kang W Ming, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142080. DOI:10.1371/journal.pone.0142080
 15. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative – updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407-41. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331164
 16. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический атрофический гастрит: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(4):10-9 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Chronic atrophic gastritis: Current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4):10-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-224-4-10-1
 17. Dinis-Ribeiro M, Libanio D, Uchima H, et al. Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. *Endoscopy*. 2025;57(5):504-54. DOI:10.1055/a-2529-5025
 18. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):5-21 [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, et al. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5-21 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
 19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Review of world trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(3):94-9 (in Russian)].
 20. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: Evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166-75. DOI:10.1007/s10120-015-0462-7
 21. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-23. DOI:10.20524/aog.2017.0144
 22. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
 23. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy 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
 24. Andreev DN, Khurmatullina AR, Maev IV, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Russia: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):524. DOI:10.3390/antibiotics14050524
 25. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7. DOI:10.1023/a:1014716822702
 26. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
 27. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
 28. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395-402. DOI:10.1007/s10620-021-07038-7
 29. Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В., Мальков В.А. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28-3 [Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV. Effectiveness of 6-month rebamipide therapy in chronic atrophic gastritis: Results of the OPLLOT study. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(46):28-3 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-46-28-34

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы

И.В. Маев^{✉1}, Д.Н. Андреев¹, Р.И. Шабуров^{1,2}, А.В. Заборовский¹, А.К. Фоменко¹, Ф.С. Соколов¹, С.В. Царегородцев¹, М.К. Девкота¹, Д.Т. Дичева¹, С.В. Черёмушкин^{1,2}, Н.В. Черёмушкина¹, А.В. Вычкин¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сравнении с монотерапией рифаксими́ном.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование в двух параллельных группах. Включению подлежали пациенты, длительно и непрерывно (более 3 мес) принимающие ИПП с верифицированным СИБР. Для верификации СИБР всем пациентам проводили водородно-метановый дыхательный (ДВТ) тест с лактулозой. Для объективизации выраженности клинической симптоматики проводилась оценка с использованием валидированного опросника «7×7», а для оценки динамики качества жизни (КЖ) применяли опросник КЖ SF-36 Health Status Survey. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии: 1-я группа – рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки); 2-я группа – рифаксимин 400 мг 2 раза в сутки и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (лекарственный препарат Энтерол®, Biocodex, Франция), 500 мг 2 раза в сутки. Верификация эрадикации СИБР по данным ДВТ с лактулозой, а также повторная клиническая оценка выраженности симптоматики и КЖ пациентов проводились через 4 нед после завершения терапии.

Результаты. В исследование были включены 108 пациентов (средний возраст 38,7±8,9 года, 65,7% – женщины). Средняя длительность приема ИПП на момент включения в исследование составила 4,81 мес (95% доверительный интервал 4,15–5,46). Через 4 нед после лечения повторный ДВТ с лактулозой продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5% (n=22/53), тогда как во 2-й группе этот показатель был равен 21,8% (n=12/55; p=0,038). Полное статистически значимое купирование диареи отмечено только во 2-й группе (p=0,033). Итоговый медианный балл по опроснику «7×7» после терапии оказался достоверно ниже во 2-й группе (p=0,0010). В обеих группах отмечена значимая тенденция к улучшению КЖ по данным опросника SF-36.

Заключение. Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что комбинированная терапия с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксими́ном оказывается эффективнее в рамках эрадикации СИБР, регресса клинических проявлений и улучшения КЖ пациентов.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рифаксимин, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Заборовский А.В., Фоменко А.К., Соколов Ф.С., Царегородцев С.В., Девкота М.К., Дичева Д.Т., Черёмушкин С.В., Черёмушкина Н.В., Вычкин А.В. Изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы. Терапевтический архив. 2025;97(8):660–667. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203301

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: ProRekt-02@msmsu.ru; SPIN-код: 1994-0933

Андреев Дмитрий Николаевич – 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». SPIN-код: 2980-3362

Шабуров Рафик Исхакович – 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», глав. врач ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко»

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». SPIN-код: 9592-2405

✉ **Igor V. Maev.** E-mail: ProRekt-02@msmsu.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Rafik I. Shaburov. ORCID: 0000-0001-9741-0150

Andrey V. Zaborovskiy. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Study on the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in patients with small intestinal bacterial overgrowth associated with long-term use of proton pump inhibitors

Igor V. Maev^{✉1}, Dmitry N. Andreev¹, Rafik I. Shaburov^{1,2}, Andrey V. Zaborovskiy¹, Aleksei K. Fomenko¹, Philipp S. Sokolov¹, Sergei V. Tsaregorodtsev¹, Mikhail K. Devkota¹, Diana T. Dicheva¹, Sergei V. Cheremushkin^{1,2}, Natalya V. Cheremushkina¹, Artem V. Vychkin¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Semashko Clinical Hospital "RZD-MEDICINA", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus rifaximin monotherapy in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) associated with long-term proton pump inhibitor (PPI) use.

Materials and methods. A prospective comparative study with two parallel groups was conducted. Eligible patients were those on continuous long-term PPI therapy (>3 months) with confirmed SIBO. SIBO was diagnosed in all patients using a lactulose Hydrogen/Methane Breath Test (HMBT). Symptom severity was assessed using the validated "7x7" Questionnaire, and Quality of Life (QoL) was evaluated using the SF-36 Health Status Survey. Enrolled patients were randomized into two groups based on a 7-day treatment regimen: Group 1 received rifaximin (400 mg twice daily); Group 2 received rifaximin (400 mg twice daily) plus the probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Enterol® drug product, Biocodex, France; 500 mg twice daily). SIBO eradication was confirmed via repeat lactulose HMBT, and symptom severity/QoL were reassessed 4 weeks after treatment completion.

Results. 108 patients were enrolled (mean age 38.7±8.9 years; 65.7% female). Mean PPI treatment duration at enrollment was 4.81 months (95% confidence interval 4.15–5.46). At 4-week follow-up, repeat lactulose HMBT showed SIBO persistence in 41.5% of Group 1 (n=22/53) versus 21.8% in Group 2 (n=12/55; $p=0.038$). Statistically significant resolution of diarrhea was observed only in Group 2 ($p=0.033$). The final median "7x7" Questionnaire score was significantly lower in Group 2 ($p=0.0010$). Both groups showed significant trends toward QoL improvement on the SF-36 survey.

Conclusion. This prospective comparative study demonstrates that combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 appears more effective than rifaximin monotherapy for SIBO eradication, symptom regression, and QoL improvement in patients with PPI-associated SIBO.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease, rifaximin, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

For citation: Maev IV, Andreev DN, Shaburov RI, Zaborovskiy AV, Fomenko AK, Sokolov PhS, Tsaregorodtsev SV, Devkota MK, Dicheva DT, Cheremushkin SV, Cheremushkina NV, Vychkin AV. Study on the efficacy of combination therapy with rifaximin and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in patients with small intestinal bacterial overgrowth associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):660–667. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203301

Информация об авторах / Information about the authors

Фоменко Алексей Константинович – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 2800-1670

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

Соколов Филипп Сергеевич – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

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

Царегородцев Сергей Вадимович – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Sergei V. Tsaregorodtsev. ORCID: 0000-0002-0254-0516

Девкота Михаил Кумарович – преподаватель каф. фармакологии лечебного фак-та Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

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

Дичева Диана Тодоровна – 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»

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

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 «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко»

Sergei V. Cheremushkin. ORCID: 0000-0002-0982-2006

Введение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [1, 2]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию (АБТ) с использованием неабсорбируемых или системных антибактериальных препаратов (АБП) [1]. Клиническое значение СИБР определяется его способностью маскироваться под симптомы ряда других заболеваний ЖКТ, что усложняет дифференциальную диагностику в рутинной практике и нередко определяет рефрактерность к традиционным методам лечения ассоциированных патологий [3].

Длительное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) является одним из наиболее известных факторов СИБР [2, 4]. Изменение pH в желудке сказывается на моделях выживаемости отдельных родов и видов микроорганизмов, а также способствует их активной миграции по ЖКТ [5]. Последний метаанализ, обобщивший 19 исследований ($n=7055$), продемонстрировал, что у пациентов, принимающих ИПП, повышен риск развития СИБР (отношение шансов – ОШ 1,71, 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–2,43) [6]. Крупное мультицентровое исследование ($n=1851$), проведенное в Мексике, показало, что симптомы, характерные для СИБР (диарея, вздутие живота, боль и дискомфорт в животе), в 44,1% случаев дебютировали после приема курса ИПП [7].

Лечение СИБР должно предусматривать АБТ с использованием неабсорбируемых или системных АБП после верификации данного состояния ДВТ [1]. Согласно последнему метаанализу применение АБТ существенно эффективнее, чем плацебо/контрольные препараты в разрешении СИБР (отношение рисков – ОР 2,46, 95% ДИ 1,33–4,55; $p=0,004$) [8]. Вместе с тем эффективность наиболее часто назначаемого препарата для эрадикации СИБР – рифаксимины – составляет 72,9%, что является субоптимальным результатом [9]. Существуют данные, что добавление к традиционному АБП пробиотика небактериального происхождения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствует повышению уровня эрадикации СИБР по данным ДВТ [10].

Цель исследования – изучение эффективности комбинированной терапии с применением рифаксимины и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксимином.

Материалы и методы

Дизайн исследования

На клинической базе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» в поликлинических отделениях филиалов ОАО «РЖД-Медицина» (Москвы и Московской области) проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных группах. Включению подлежали пациенты, длительно и непрерывно (более 3 мес) принимающие ИПП, с верифицированным СИБР (по данным ДВТ).

На этапе скрининга оценивалось соответствие пациентов критериям включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- длительный (более 3 мес) и непрерывный прием ИПП по поводу заболеваний пищевода и желудка, а также ассоциированных патологических состояний;
- СИБР (верифицированный по данным ДВТ);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациента не включали в исследование или исключали из него, если его профиль соответствовал хотя бы 1 из критериев не включения/исключения:

- известная или предполагаемая гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата исследования;
- наличие на момент включения в исследование онкологических заболеваний;
- наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе или в настоящий момент;
- беременность;
- назначение лоперамида и других противодиарейных средств, АБП, пробиотиков в течение 30 дней до момента начала терапии;
- назначение антидепрессантов, противотревожных препаратов;
- назначение иммуносупрессоров и цитостатиков;
- необходимость в применении центрального венозного катетера;
- хроническая печеночная и/или почечная недостаточность;
- большое депрессивное расстройство, тревожность, другие психические расстройства, требующие медикаментозной коррекции;
- острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до скрининга;
- пациенты, участвующие или участвовавшие в других клинических интервенционных исследованиях в течение 30 дней до момента начала терапии;
- злоупотребление алкоголем или психотропными средствами и другими лекарственными препаратами (ЛП) в настоящее время или в течение последнего года;
- несоблюдение участником правил участия в исследовании (пропуск приема препаратов; по решению исследователя).

Информация об авторах / Information about the authors

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»

Вычкин Артем Валерьевич – студент стоматологического фак-та ФГБОУ «Российский университет медицины»

Natalya V. Cheremushkina. ORCID: 0000-0002-6387-1001

Artem V. Vychkin. ORCID: 0009-0005-1511-6377

дователя, если участник отказывается сотрудничать с исследователем или недисциплинирован и т.д.);

- возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Для верификации СИБР пациентам проводился водородно-метановый дыхательный (ДВТ) тест с лактулозой. Перед проведением неинвазивной диагностики пациенту рекомендовалось исключить прием пищи за 12–14 ч (натощак), чрезмерные физические нагрузки и прием алкоголя. Для фиксирования базового уровня водорода (H_2) и метана (CH_4) пациент, находясь в сидячем положении, выдыхал в специальный пакет для сбора воздуха. После проведения I этапа исследования пациент выпивал приготовленный раствор с лактулозой «СИБРТЕСТ» (ООО «ИЗОКАРБ», Россия). Далее через каждые 15 мин после приема лактулозы производился сбор проб выдыхаемого воздуха в специальные пакеты с маркировкой времени забора. Общая продолжительность исследования составила 120 мин. Не допускалось отклонение от фиксированного времени взятия проб более 2 мин. Всего заполнялось 8 пакетов с воздухом, включая базовую пробу. Концентрация водорода, метана и кислорода измерялась с помощью анализатора GastroCH4ECK Gastrolyser (Bedfont Scientific Ltd, England). Положительный результат ДВТ фиксировался при превышении базальной концентрации водорода более чем на 20 ppm по сравнению с базовыми пробами на 0 и 15-й минутах. При отсутствии значимого увеличения концентрации водорода (<5 ppm) в диагностических пробах на 30, 45, 60, 75-й минутах фиксировался отрицательный результат.

Все пациенты, включенные в исследование, были в дальнейшем рандомизированы (методом простой компьютерной рандомизации) на две группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии:

- 1-я группа – рифаксимин, 400 мг 2 раза в сутки, $n=53$;
- 2-я группа – рифаксимин, 400 мг 2 раза в сутки и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®, Biocodex, Франция), 500 мг 2 раза в сутки, $n=55$.

В качестве пробиотика для дополнения к терапии рифаксимином выбран штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 небактериального происхождения. Многие бактериальные пробиотики в той или иной степени подвержены воздействию АБП при одновременном приеме [11]. Данный штамм абсолютно не подвержен действию АБП, поскольку является грибковым пробиотиком, что стало веским обоснованием выбора препарата Энтерол® в качестве дополнения к монотерапии СИБР.

После подписания пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании всем пациентам проводили первичный мониторинг основных клинических показателей. Так, в обеих группах прецизионно оценивались такие симптомы, как **абдоминальный дискомфорт, абдоминальная боль, вздутие живота и диарея** (стул кратностью более 3 раз в сутки – 6 и 7-й тип по Бристольской шкале формы кала), включая частоту развития диареи, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки. Данные параметры фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента исходя из его ответов (да/нет). Для объективизации выраженности клинической симптоматики проводилась оценка с использованием валидированного **опросника «7×7»** [12]. Последующая оценка вышеперечисленных показателей, а также повторный **ДВТ** для подтверждения эрадикации СИБР проводились спустя 4 нед после окончания терапии.

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов с СИБР использовали адаптированную русскоязычную версию унифицированного **опросника SF-36 Health Status Survey**, содержащего 36 пунктов, сгруппированных по 8 шкалам. Показатели каждой шкалы варьируются от 0 до 100 баллов (100 означает полное здоровье). Все шкалы формируют 2 основных компонента здоровья – физический и психологический. Оценка КЖ по опроснику SF-36 проводилась дважды – до терапии и после нее.

Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №11 заседания от 14 ноября 2024 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью специального программного обеспечения MedCalc 23.1.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Анализировали качественные (факт купирования отдельных симптомов) и количественные (динамику медианного балла по опроснику «7×7» и опроснику SF-36) конечные точки. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона и параметрического критерия Фишера. Различия между группами могут считаться достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Популяция пациентов

На I этапе в процессе скрининга отобраны 359 пациентов, длительно принимающих ИПП, среди которых 23 отказались от последующего проведения ДВТ на СИБР. Положительный результат при проведении ДВТ зарегистрирован у 108 пациентов (32,14%), которые и были включены в настоящее исследование (**рис. 1**). Средний возраст обследованных лиц составил $38,7\pm 8,9$ года, в гендерной структуре преобладали женщины ($n=71$, 65,7%). Наиболее часто длительную терапию ИПП назначали пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ($n=65$, 60,2%), пациентам кардиологического профиля для гастропротекции при приеме ацетилсалициловой кислоты ($n=19$, 17,6%), пациентам с заболеваниями суставов для гастропротекции при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов ($n=13$, 12,0%), больным с неутонченной или функциональной диспепсией ($n=11$, 10,2%). Средняя длительность приема ИПП на момент включения в исследование составила 4,81 (95% ДИ 4,15–5,46) мес.

Анализ эффективности в группах сравнения

В соответствии с дизайном исследования методом простой компьютерной рандомизации сформировано 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии. До начала терапии СИБР зарегистрирован у всех пациентов обеих групп. Через 4 нед после окончания лечения повторный ДВТ продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5% ($n=22/53$), тогда как во 2-й группе этот показатель был равен 21,8% ($n=12/55$). Статистический анализ с применением критерия Фишера выявил достоверность различий между группами после лечения ($p=0,038$; **рис. 2**).

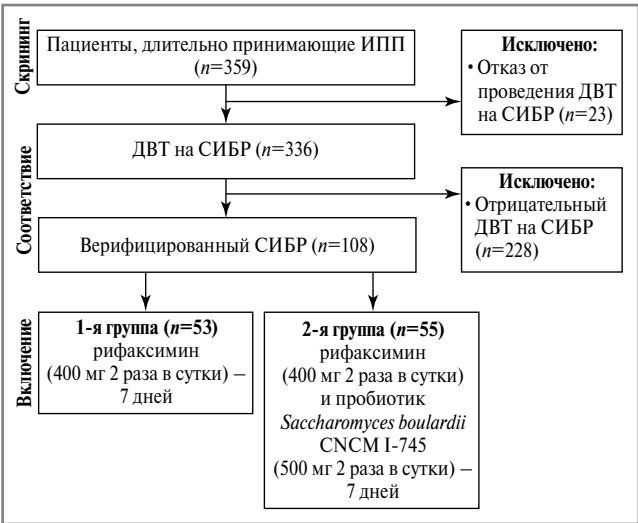


Рис. 1. Поточковая диаграмма исследования.
Fig. 1. Study flowchart.

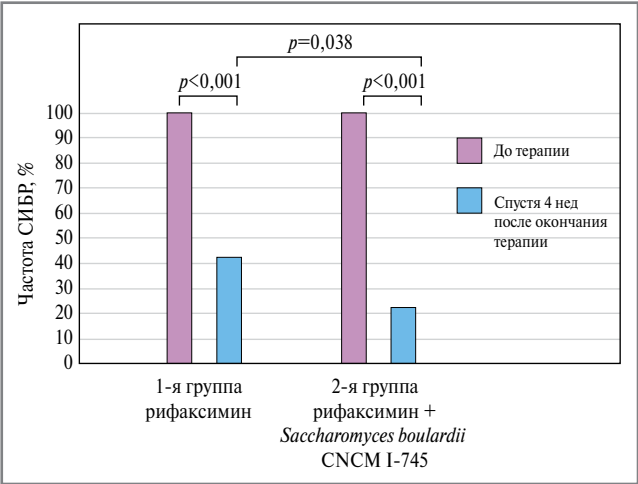


Рис. 2. Эффективность эрадикации СИБР в группах сравнения по результатам ДВТ.
Fig. 2. Small intestinal bacterial overgrowth eradication efficacy in comparison groups based on Hydrogen/Methane Breath Test results.

При оценке отдельных клинических проявлений СИБР (абдоминального дискомфорта, абдоминальной боли, вздутия живота и диареи) до и после терапии в обеих группах был выявлен регресс симптоматики СИБР (табл. 1). Вместе с тем полное статистически значимое купирование диареи было отмечено только во 2-й группе ($p=0,033$).

Согласно опроснику «7×7» медианный балл после терапии значимо снизился с 18,0 (95% ДИ 16,0–19,0) до 9,0 (95% ДИ 8,0–11,0) в 1-й группе и с 20,0 (95% ДИ 18,0–21,0) до 7,0 (95% ДИ 6,0–8,0) во 2-й группе (рис. 3). Итоговый медианный балл после терапии оказался достоверно ниже во 2-й группе ($p=0,001$).

Анализ КЖ в группах сравнения

Динамику показателей КЖ оценивали по шкалам физического и психологического компонентов опросника SF-36. В обеих группах отмечена значимая тенденция к ее улучшению ($p<0,05$), однако более выраженная она была во

Таблица 1. Динамика отдельных клинических проявлений СИБР до и после терапии в группах
Table 1. Changes in individual small intestinal bacterial overgrowth clinical manifestations before and after therapy across groups.

Симптомы	Группа, абс. (%)			
	1-я (n=53)		2-я (n=55)	
	терапия			
	до	после	до	после
Абдоминальный дискомфорт	30 (56,6)	16 (30,2)	33 (60,0)	11 (20,0)
Абдоминальная боль	8 (15,09)	2 (3,8)	9 (16,4)	2 (3,6)
Вздутие живота	25 (47,2)	13 (25,5)	27 (49,1)	9 (16,4)
Диарея	10 (18,9)	5 (9,4)*	9 (16,4)	0 (0)*

* $p<0,05$ между 1 и 2-й группами.

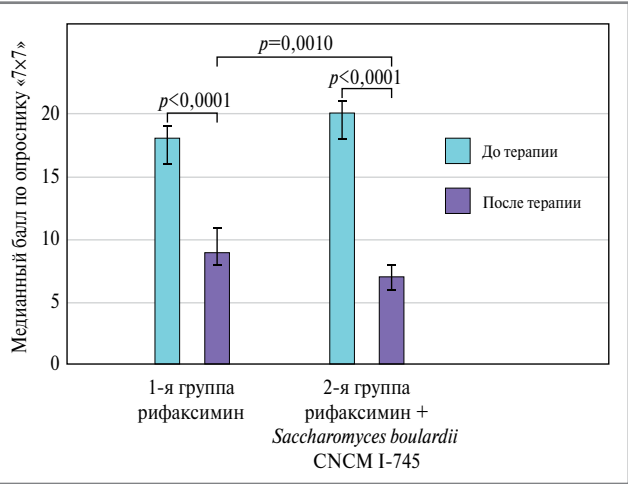


Рис. 3. Динамика медианного балла по опроснику «7×7» в группах сравнения.
Fig. 3. Dynamics of the median "7×7" questionnaire score in comparison groups.

2-й группе (рис. 4). Так, в 1-й группе медиана физического компонента выросла с 38,5 (95% ДИ 36,2–39,6) до 46,1 (95% ДИ 44,8–47,9), а психологического с 34,4 (95% ДИ 32,9–37,3) до 36,4 (95% ДИ 35,0–39,5), тогда как во 2-й группе медиана физического компонента выросла с 38,1 (95% ДИ 37,0–9,5) до 49,6 (95% ДИ 48,7–50,4), а психологического с 37,2 (95% ДИ 33,2–38,3) до 41,0 (95% ДИ 39,4–43,2) балла.

Обсуждение

Клиническое значение СИБР определяется его способностью маскироваться под проявления ряда других заболеваний ЖКТ, что усложняет его дифференциальную диагностику в рутинной практике [2]. СИБР рассматривается как возможный патогенетический механизм в формировании ряда заболеваний, ассоциированных с изменениями моторики ЖКТ, а также альтерацией качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [1, 3, 13, 14]. К настоящему времени накопилось достаточно много дан-

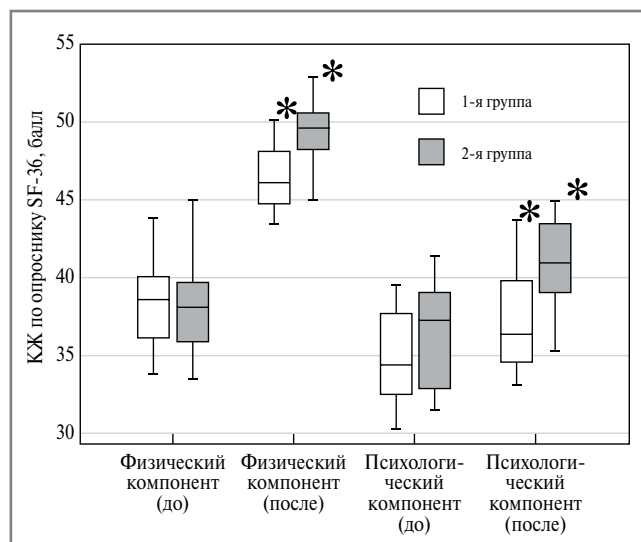


Рис. 4. Динамика КЖ пациентов до и после терапии в группах сравнения. * $p < 0,05$.

Fig. 4. Changes in patient quality of life before and after therapy in comparison groups.

ных о частой ассоциации СИБР с длительным применением ИПП [4, 6]. Эта ситуация особенно актуальна в свете того, что класс ИПП является одним из самых назначаемых в клинической гастроэнтерологии, что обусловлено широкой распространенностью кислотозависимых заболеваний в популяции и отсутствием четких критериев депрескрайбинга этих препаратов у определенных категорий пациентов [15–17].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированной терапии с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП. Путем первичного скрининга пациентов, длительно (более 3 мес) принимающих ИПП, методом ДВТ показано, что СИБР регистрируется у 32,14% больных. В дальнейшем все пациенты, включенные в исследование, рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемой в течение последующих 7 дней терапии: 1-я группа – рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки); 2-я группа – рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки) и пробиотик *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (500 мг 2 раза в сутки). Спустя 4 нед повторный ДВТ продемонстрировал, что в 1-й группе частота регистрации СИБР составила 41,5%, тогда как во 2-й группе этот показатель был значительно ниже – 21,8% ($p = 0,038$). При этом статистически значимое полное купирование диареи отмечено только во 2-й группе ($p = 0,033$). В целом данные о частоте СИБР в нашем исследовании подтверждаются другими исследователями, особенно в популяции пациентов с гастроэнтерологическими жалобами, где данное патологическое состояние регистрируется примерно у 1/3 пациентов [18, 19]. При этом субоптимальная эффективность 7-дневного курса монотерапии рифаксими́ном также нередко выявлялась в других работах с аналогичным периодом наблюдения. Так, в исследовании E. Lauritano и соавт. (2009 г.) частота регистрации СИБР спустя 1 мес после недельной терапии рифаксими́ном составила 36,6% [20]. Полное купирование диареи у пациентов 2-й группы в нашем исследовании, по всей видимости, было обеспечено целевым действием *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на это клиническое проявление, включая регресс антибиотико-

ассоциированной диареи, риск которой остается даже при применении неабсорбируемых АБП. В целом полученные результаты согласуются с данными нескольких крупных исследований и метаанализов, демонстрирующих эффективность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках регресса риска антибиотикоассоциированной (включая *Clostridioides difficile*-ассоциированную) диареи [21–24]. В частности, согласно метаанализу L. McFarland (2010 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных исследований, проводившихся во взрослой популяции, одновременное назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и антибиотикотерапии достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (ОР 0,47, 95% ДИ 0,35–0,63; $p < 0,001$) [23]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе H. Szajewska и соавт. (2015 г.), где оценивалась эффективность применения пробиотика небактериального происхождения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 как у взрослых, так и у детей (ОР 0,47, 95% ДИ 0,38–0,57) [24]. Последние клинические рекомендации и резолюция Экспертного совета постулируют о том, что добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) на фоне АБТ способствует как первичной, так и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни [25, 26].

Заключение

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что комбинированная терапия с применением рифаксими́на и *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ЛП Энтерол®) у пациентов с СИБР на фоне длительного приема ИПП в сравнении с монотерапией рифаксими́ном оказывается эффективнее в рамках эрадикации СИБР, регресса клинических проявлений, полного купирования диареи и улучшения КЖ пациентов.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров – концепция статьи; И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский – концепция и дизайн исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, С.В. Царегородцев – написание текста статьи; Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, А.В. Вычкин, М.К. Девкота, Д.Т. Дичева – сбор и обработка материала исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, С.В. Царегородцев, А.В. Вычкин – обзор литературы; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, Ф.С. Соколов, Д.Т. Дичева, Н.В. Черёмушкина, С.В. Царегородцев – анализ материала исследования; Д.Н. Андреев, А.К. Фоменко, С.В. Царегородцев – статистическая обработка данных; И.В. Маев, С.В. Черёмушкин, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский, Н.В. Черёмушкина – редактирование статьи; И.В. Маев, Р.И. Шабуров, А.В. Заборовский – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Maev, D.N. Andreev, R.I. Shaburov – conceptualization; I.V. Maev, D.N. Andreev, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy – conceptualization and study design; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov, D.T. Dicheva, S.V. Tsaregorodtsev – writing – original draft; D.N. Andreev, Ph.S. Sokolov, A.K. Fomenko, A.V. Vychkin, M.K. Devkota, D.T. Dicheva – investigation, data curation; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov, D.T. Dicheva, S.V. Tsaregorodtsev, A.V. Vychkin – writing – review & editing (literature); D.N. Andreev, A.K. Fomenko, Ph.S. Sokolov,

D.T. Dicheva, N.V. Cheremushkina, S.V. Tsaregorodtsev – formal analysis; D.N. Andreev, A.K. Fomenko, S.V. Tsaregorodtsev – formal analysis (statistical); I.V. Maev, S.V. Cheremushkina, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy, N.V. Cheremushkina – writing – review and editing; I.V. Maev, R.I. Shaburov, A.V. Zaborovskiy – final approval of manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Биокодекс». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company Biocodex. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола №11 заседания от 14 ноября 2024 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the By the Intercollegiate Ethics Committee (excerpt from Minutes No. 11 of the November 14, 2024 meeting). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
ДВТ – дыхательный водородный тест
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибитор протонной помпы

КЖ – качество жизни
ЛП – лекарственный препарат
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. DOI:10.14309/ajg.0000000000000501
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016;3:118–25 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: Clinical relevance, criteria of diagnostics and therapeutic management. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2016;3:118–25 (in Russian)].
- Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3531. DOI:10.3390/ijms21103531
- Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483–90. DOI:10.1016/j.cgh.2012.12.011
- Bruno G, Zaccari P, Rocco G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2706–19. DOI:10.3748/wjg.v25.i22.2706
- Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27–36. DOI:10.1007/s00535-017-1371-9
- Schmulson MJ, Frati-Munari AC. Bowel symptoms in patients that receive proton pump inhibitors. Results of a multicenter survey in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84(1):44–51. DOI:10.1016/j.rgm.2018.02.008
- Takakura W, Rezaie A, Chey WD, et al. Symptomatic response to antibiotics in patients with small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(1):7–16. DOI:10.5056/jnm22187
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604–16. DOI:10.1111/apt.13928
- García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole for small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):1134–43. DOI:10.1007/s10620-019-05830-0
- Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect*. 2017;47(7):477–83. DOI:10.1016/j.medmal.2017.07.001
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., и др. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):24–33 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Poluektova YeA, et al. Potential of «7×7» (7 symptoms per 7 days) questionnaire in assessment of symptom dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):24–33 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-24-33
- Ziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses*. 2017;106:26–32. DOI:10.1016/j.mehy.2017.07.005
- Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34 [Ivashkin VT, Fomin VV, Tkacheva ON, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-954
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15–24 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Perspectives of treatment of patients with acid-dependent diseases. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(2):15–24 (in Russian)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: A focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(8):4–11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000387
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):7–18 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian*

- Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):7-18 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
18. Liu Chen Kiow J, Bellila R, Therrien A, et al. Predictors of small intestinal bacterial overgrowth in symptomatic patients referred for breath testing. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):655-61. DOI:10.14740/jocmr4320
 19. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023;29(22):3400-21. DOI:10.3748/wjg.v29.i22.3400
 20. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: Rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):111-6. PMID:19499846
 21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., и др. Эффективность пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1163-70 [Maev IV, Andreev DN, Sokolov PS, et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1163-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201881
 22. Zhang DM, Xu BB, Yu L, et al. A prospective control study of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in the older inpatients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(6):398-401 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.003
 23. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2202-22. DOI:10.3748/wjg.v16.i18.2202
 24. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793-801. DOI:10.1111/apt.13344
 25. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):85-119 [Ivashkin VT, Lyashenko OS, Drapkina OM, et al. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):85-119 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119
 26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., и др. Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):19-33 [Ivashkin VT, Maev IV, Andreev DN, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults (literature review and Expert Council Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):19-33 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Структурно-функциональные параметры эритроцитов как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком

М.В. Кручинина^{✉1,2}, М.Ф. Осипенко², А.А. Громов¹, А.В. Стариков³

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

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови, электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов для оценки их способности быть предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы. Обследованы 112 человек – средний возраст 63,1±9,5 года (62 мужчины, 50 женщин) с КРР I–IV стадий. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания через 6 лет наблюдения: 1-я группа – со стабилизацией заболевания ($n=55$), 2-я группа ($n=57$) – с неблагоприятным исходом. Исследование жирных кислот (ЖК) состава мембран эритроцитов, сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов изучены с использованием метода диэлектрофореза.

Результаты. Неблагоприятный исход у пациентов с КРР ассоциирован с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозодиеновой кислоты (C20:2n-6) в мембранах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, сниженными уровнями соотношений насыщенные жирные кислоты (НЖК) / ПНЖК ($p=0,004$), НЖК / ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК C14:0 ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов, а также рядом изменений электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов: с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными индексами агрегации на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$). У пациентов со I–II стадиями КРР наибольшую значимость для дифференцирования исходов заболевания имели омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$), несколько меньшую – омега-3 ПНЖК – суммарное содержание их в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновая кислота C22:6n-3 ($p=0,0169$), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) в мембранах эритроцитов ($p=0,0198$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,022$). Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10^6 Гц была предиктором неблагоприятного исхода у лиц с ранними стадиями онкологического процесса. При проведении ROC-анализа выявлен высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР (AUC 0,786, 95% доверительный интервал 0,638–0,901, чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%). Диагностическая модель, включающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663 (95% доверительный интервал 0,483–0,801) с наиболее высокой чувствительностью (85,2%), но невысокой специфичностью (60,1%) для прогноза неблагоприятного исхода при КРР.

Заключение. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов следует рассматривать как перспективные биомаркеры-предикторы у пациентов с КРР, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогноз, жирные кислоты, сыворотка, эритроциты, диэлектрофорез

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Громов А.А., Стариков А.В. Структурно-функциональные параметры эритроцитов как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком. Терапевтический архив. 2025;97(8):668–679. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203336

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – вторая по распространенности причина смерти от рака во всем мире, от него умирают около 600 тыс. человек в год [1]. Исход лечения пациентов с раком толстой кишки во многом зависит от стадии, на которой диагностирована опухоль [2, 3]. По-прежнему в значительной части случаев отмечено позднее выявление заболевания с плохим прогнозом. В настоящее время с развитием технологий «омик» выявляется все больше биомаркеров, позволяющих оценить прогноз КРР, таких как геномные, протеомные и метаболомные, предполагающие сочетание методов жидкостной/газовой хроматографии,

масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса и др. [4, 5]. Диагностическая точность использования нетаргетного профилирования методами газовой хроматографии, масс-спектрометрии и программного обеспечения MarkerView для анализа данных в установлении прогноза при КРР составила около 97,2% [6].

Высокая скорость размножения раковых клеток требует большого количества липидов в качестве строительных блоков для биологических мембран [7–9]. Состав липидов и профиль жирных кислот (ЖК) меняется в процессе прогрессирования рака, косвенно свидетельствуя, что липиды – важные сигнальные молекулы и могут использоваться

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. гастроэнтерологии, вед. науч. сот. лаб. гастроэнтерологии НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИГиГ СО РАН, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ

✉Margarita V. Kruchinina. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

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

Structural and functional parameters of erythrocytes as predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer

Margarita V. Kruchinina^{✉1,2}, Marina F. Osipenko², Andrei A. Gromov¹, Andrei V. Starikov³

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. Identification the characteristics of fatty acids (FAs) in erythrocyte membranes and in blood serum, as well as the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to assess their ability to be predictors of an unfavorable outcome in patients with colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. 112 people with an average age of 63.1 ± 9.5 years (62 men, 50 women) with CRC of stages I–IV were examined. The patients were divided into 2 groups depending on the outcome of the disease after 6 years of follow-up: group 1 – with stabilization of the disease ($n=55$), group 2 ($n=57$) – with an unfavorable outcome. The FA composition of erythrocyte membranes and blood serum was studied using gas chromatography/mass spectrometry, a system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied using the method of dielectrophoresis.

Results. An unfavorable outcome in patients with CRC is associated with elevated levels of docosapentaenoic acid (C22:5n-3) ($p=0.0003$), docosahexaenoic acid (C22:6n-3) ($p=0.001$), docosatetraenoic acid (C22:4n-6) ($p=0.004$), and total omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ($p=0.0004$) in erythrocyte membranes, eicosadienoic acid (C20:2 n-6) in erythrocyte membranes ($p=0.03$) and blood serum ($p=0.01$), and, conversely, reduced levels of ratios saturated fatty acids (SFA)/PUFA ($p=0.004$), SFA / unsaturated fatty acids (USFA) ($p=0.01$) and concentrations of myristic FA (C14:0) ($p=0.03$) in erythrocyte membranes, as well as with a number of changes in electrical, viscoelastic parameters of red blood cells: with increased hemolysis of red blood cells at high frequencies (10^6 Hz – $p=0.0006$ and 5×10^5 Hz – $p=0.046$), increased aggregation indices at low frequencies (10^5 Hz – $p=0.04$ and 5×10^4 Hz – $p=0.047$), as well as a shift in the crossover frequency to the high frequency range ($p=0.036$). In patients with stages 1–2 of CRC, omega-6 PUFAs, eicosadienoic acid C20:2n-6 ($p=0.006$), docosatetraenoic acid C22:4n-6 ($p=0.012$), were of the greatest importance for differentiating disease outcomes, while total content omega-3 PUFAs in erythrocyte membranes ($p=0.0129$), docosahexaenoic acid C22:6 n-3 ($p=0.0169$), total content (C20:5n-3+C22:6n-3) in erythrocyte membranes ($p=0.0198$), docosapentaenoic acid C22:5 n-3 ($p=0.022$) were slightly less important. As in the general group of patients with CRC, the degree of hemolysis at a frequency of 10^6 Hz was a predictor of an unfavorable outcome in people with early stages of the oncological process. ROC analysis revealed a high potential of palmitic acid in erythrocyte membranes to predict an unfavorable CRC outcome (AUC 0.786, 95% confidence interval 0.638–0.901, sensitivity 84.4%, specificity 68.2%). The diagnostic model, which included five parameters – erythrocyte levels C16:0, ratio SFA/PUFA, total USFA, total PUFA, and serum levels C20:2n-6, had an AUC of 0.663 (95% confidence interval 0.483–0.801) with the highest sensitivity of 85.2%, but not high specificity of 60.1% for predicting an unfavorable outcome in CRC.

Conclusion. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum, electrical, and viscoelastic parameters of erythrocytes should be considered as promising biomarker predictors in patients with CRC that require further study.

Keywords: colorectal cancer, prognosis, fatty acids, serum, erythrocytes, dielectrophoresis

For citation: Kruchinina MV, Osipenko MF, Gromov AA, Starikov AV. Structural and functional parameters of erythrocytes as predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):668–679. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203336

в качестве биомаркеров для определения стадии и прогноза КРР [10–12].

Имеется информация об использовании ряда параметров эритроцитов для прогнозирования течения КРР: средний корпускулярный объем эритроцитов, ширина распределения клеток [13, 14] в сочетании с низкой концентрацией гемоглобина, количеством эритроцитов и уровнем гематокрита [15], состоянием гиперкоагуляции [16], аномальные значения среднего содержания гемоглобина в эритроците [17]. В наших предыдущих работах показаны особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в зависимости от стадии КРР, локализации опухоли [18, 19].

Цель исследования – выявить особенности ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови, электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для оценки их способности быть предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с КРР.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы исходные данные пациентов (112 человек – средний возраст $63,1 \pm 9,5$ года, 62 мужчины, 50 женщин) с КРР, обследованных на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», с гистологически подтвержденным КРР (аденокарцинома) в 2017–2018 гг., для которых имелась информация об исходах заболевания через 6 лет наблюдения.

Критерии невключения в исследование: диетические ограничения из-за непроходимости кишечника, серьезные сопутствующие заболевания (тяжелое течение сахарного диабета, выраженная печеночная или почечная недостаточность или гиперлипидемия, требующие лечения препаратами), наличие в анамнезе других злокачественных новообразований. Диагноз КРР выставлялся в соответствии с комбинированными клиническими критериями. Всем пациентам опухоль толстой кишки диагностирована впервые. На основании комплексного клинико-инструменталь-

Информация об авторах / Information about the authors

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН

Стариков Андрей Владимирович – врач-онколог ГБУЗ НСО НОКОД

Andrei A. Gromov. ORCID: 0000-0001-9254-4192

Andrei V. Starikov. ORCID: 0009-0009-6776-3401

ного обследования после операции определялась стадия опухоли толстой кишки в соответствии с классификацией по TNM [20].

Через 6 лет наблюдения у 55 человек состояние стабилизировалось (1-я группа), в 57 случаях отмечены неблагоприятные исходы (2-я группа), под которыми подразумевали прогрессирование заболевания с метастазированием, рецидивом опухоли ($n=10$), у большей части пациентов – смертельные исходы ($n=47$). Группы пациентов оказались сопоставимы по возрасту, полу, преобладающей левосторонней локализации опухоли в кишке (72,7% в группе со стабилизацией и 71,9% в группе с прогрессированием; $p=0,718$). У большей части пациентов обеих групп выявлена аденокарцинома сигмовидной [17 (30,9%) пациентов в 1-й, 16 (28,1%) – во 2-й группе] и прямой кишки [26 (47,3%) и 23 (40,4%) пациентов в 1 и 2-й группах соответственно; $p=0,12$].

В 1-й группе со стабилизацией состояния у 34 (61,8%) пациентов установлена I [у 5 (9,1%)] и II [у 29 (52,7%)] стадии заболевания, в 21 (38,2%) случае – III и IV стадии [у 19 (34,5%) пациентов – III; у 2 (3,6%) – IV].

Во 2-й группе с неблагоприятными исходами I–II стадии KPP верифицированы у 25 (43,9%) человек [у 5 (8,8%) пациентов – I; у 20 (35,1%) – II стадия]. У 32 (56,2%) пациентов диагностированы отдаленные стадии KPP [в 14 (24,6%) случаях – III; в 18 (31,6%) – IV стадия].

В группе со стабильным состоянием ожидаемо исходно преобладали ранние (I–II стадии KPP), а с неблагоприятным исходом – отдаленные стадии заболевания (III–IV); $p=0,002$.

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов проведено с помощью диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [21]. Содержание ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови определено с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B, США). Концентрации ЖК выражали в процентах. Предел обнаружения ЖК ≈ 1 мкг на образец [22].

При проведении статистического анализа оценена нормальность распределения количественных параметров с помощью метода Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представлялись в виде средней арифметической вариационного ряда и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость различий оценена с помощью t -критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения результаты представлены в виде медианы и 25 и 75-го процентилей (Me [25%; 75%]), для оценки значимости различий использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Для определения потенциальных биомаркеров-предикторов неблагоприятного исхода провели процедуру нормализации электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, концентрации ЖК по медиане с последующим применением методов парной статистики с помощью Volcano plot и дискриминантного анализа на основе ортогональных наименьших квадратов (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis – OPLS-DA). Диагностическая точность оценена с помощью ROC-анализа. Рассчитана чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC). Использовалось программное обеспечение MATLAB (R2019a, MathWorks) [23]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков), ранговые корреляции по Спирмену рассчитаны для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению или принадлежащих интервальной шкале.

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (29.11.2016; протокол № 123). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Пациенты обеих групп с разными исходами KPP не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения. В группе с прогрессированием KPP оказалось больше лиц с систематическим потреблением алкоголя в прошлом и меньше непьющих по сравнению с группой со стабилизацией состояния ($p=0,003$). Показатели красной крови в группах сопоставимы при наличии тренда к повышению уровня скорости оседания эритроцитов в группе с неблагоприятным исходом ($p=0,081$), количество лейкоцитов и тромбоцитов выше в группе с прогрессированием KPP ($p=0,017$ и $p=0,039$ соответственно). Из показателей липидного профиля у пациентов с неблагоприятным исходом содержание холестерина липопротеинов высокой плотности ниже ($p=0,032$), а уровень холестерина липопротеинов низкой плотности имел тенденцию к повышению ($p=0,064$). Следует отметить сниженный уровень альбумина ($p=0,0001$) и повышенный уровень глюкозы крови натощак ($p=0,015$) у лиц с неблагоприятными исходами KPP. Уровень железа сыворотки демонстрировал тенденцию к снижению в группе пациентов с прогрессированием KPP, не достигающую уровня достоверности ($p=0,093$). Показатели печеночных проб находились в пределах референсных значений, не различаясь в группах.

Перед статистической обработкой проведена процедура нормализации уровней электрических, вязкоупругих показателей эритроцитов, содержания ЖК со средне-центрированным масштабированием данных (рис. 1).

В табл. 1 представлены результаты анализа с помощью метода Volcano plot (парная статистика) уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови – потенциальных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с KPP.

Развитие неблагоприятного исхода у пациентов с KPP ассоциировано с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – ПНЖК ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозадиеновой кислоты C20:2 n-6 в мембранах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, со сниженными уровнями соотношений насыщенные жирные кислоты (НЖК) / ПНЖК ($p=0,004$), НЖК / ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК C14:0 ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов.

В табл. 2 представлены результаты статистической обработки электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в группах пациентов с KPP со стабилизацией и неблагоприятным исходом.

Неблагоприятный исход у пациентов с KPP ассоциирован с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными индексами агрегации (ИА) на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также со смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$).

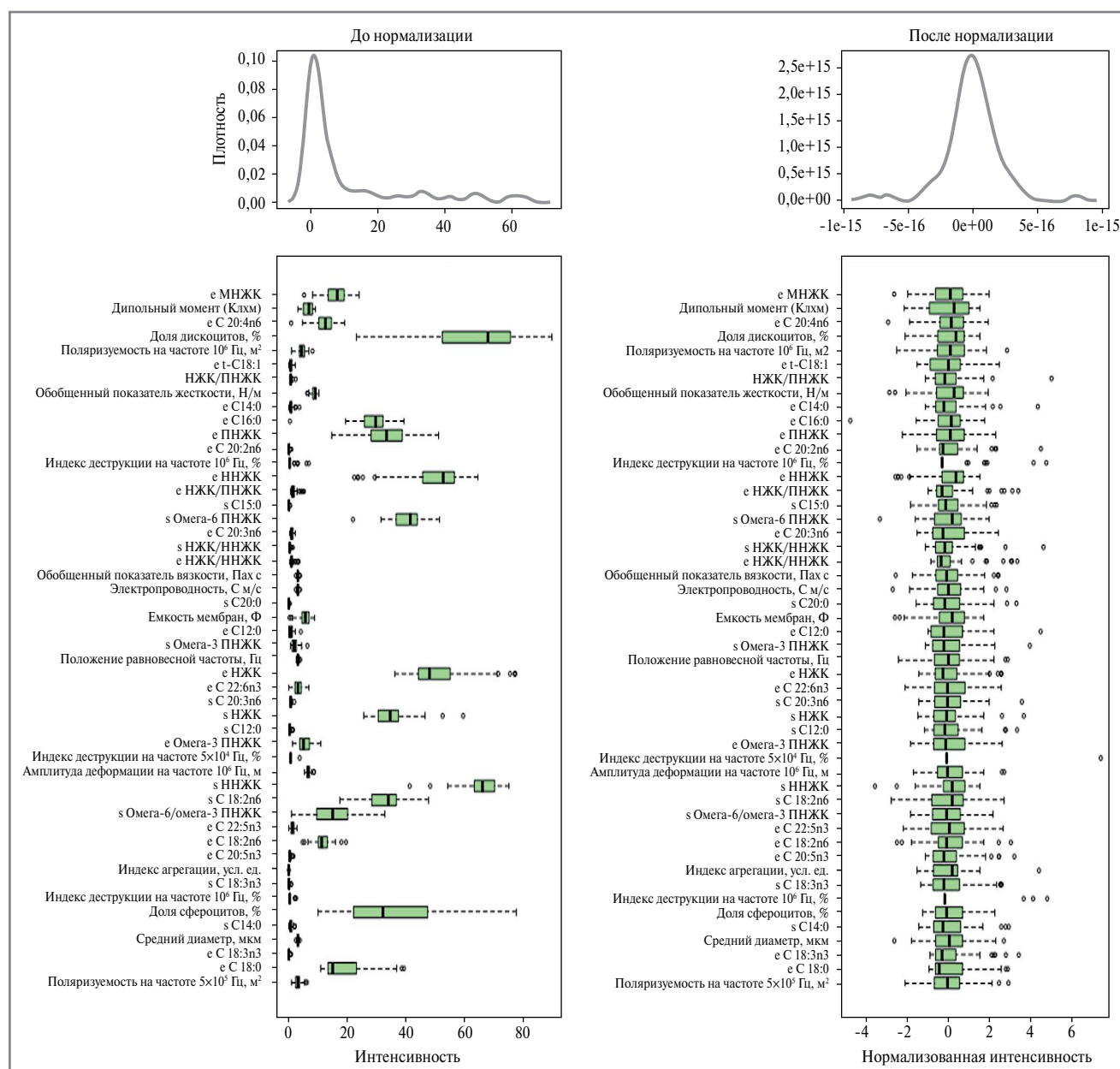


Рис. 1. Нормализация уровней электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, содержания ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови (слева – уровни показателей до нормализации, справа – после нормализации).

Fig. 1. Normalization of the levels of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, the content of fatty acids in erythrocyte membranes, and blood serum (on the left – levels of indicators before normalization, on the right – after normalization).

Установлены корреляции уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, вязкоупругих параметров эритроцитов с исходом заболевания: для эритроцитарных C22:5n-3 – $r=0,332$, $p=0,0001$; для C22:6n-3 – $r=0,336$, $p=0,0001$; для C22:4n-6 – $r=0,332$, $p=0,001$; для НЖК/ПНЖК – $r=-0,302$, $p=0,001$; сывороточной C20:2n-6 – $r=0,327$, $p=0,0001$; эритроцитарной C20:2n-6 – $r=0,261$, $p=0,006$; эритроцитарной C16:0 – $r=-0,247$, $p=0,009$; отношения НЖК/ПНЖК – $r=-0,289$, $p=0,002$. Индексы разрушения (ИД) эритроцитов на частоте 10^6 Гц, ИА на частоте 10^5 Гц, 5×10^5 Гц прямо коррелировали с неблагоприятным исходом КРР ($r=0,321$, $p=0,001$; $r=0,273$, $p=0,004$; $r=0,268$, $p=0,004$ соответственно). Со стадией КРР выявлены прямые ассоциации содержания эритроцитарных C22:5n-3

($r=0,242$; $p=0,004$), C22:6n-3 ($r=0,229$; $p=0,002$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,171$; $p=0,021$) и обратные – с эритроцитарными C14:0 ($r=-0,307$; $p=0,0001$), C16:0 ($r=-0,205$, $p=0,005$). Поздние стадии КРР прямо коррелировали с ИД эритроцитов на высоких – 10^6 Гц ($r=0,195$; $p=0,008$) и низких 5×10^5 Гц ($r=0,223$; $p=0,002$) частотах, ИА на низких частотах – 10^5 Гц ($r=0,297$; $p=0,0001$), 5×10^5 Гц ($r=0,223$; $p=0,002$), с положением равновесной частоты ($r=0,302$; $p=0,002$). Выявлены связи между электрическими, вязкоупругими параметрами эритроцитов и уровнями ЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови. Так, ИД эритроцитов на высоких частотах оказались прямо связанными с эритроцитарным уровнем C22:6n-3 ($r=0,158$, $p=0,032$ для частоты 10^6 Гц; $r=0,142$, $p=0,05$ – для частоты 5×10^5 Гц),

Таблица 1. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови и их соотношения – потенциальные биомаркеры-предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с КРР (данные получены при использовании Volcano plot, парная статистика)
Table 1. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum and their ratios – potential biomarkers – predictors of unfavorable outcome in patients with colorectal cancer – CRC (data obtained using Volcano plot, paired statistics)

ЖК	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ p
Эритроцитарная докозапентаеновая кислота C22:5n-3	1,3412	0,42355	0,000347	3,4599
Эритроцитарное суммарное содержание омега-3 ПНЖК	1,3013	0,3799	0,000458	3,3393
Эритроцитарная докозагексаеновая кислота C22:6n-3	1,313	0,39281	0,001357	2,8674
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	1,3285	0,40981	0,004013	2,3965
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК	0,662	-0,59509	0,004263	2,3703
Сывороточная эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6	1,4001	0,48552	0,011085	1,9553
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК	0,68555	-0,54467	0,011454	1,9411
Эритроцитарная миристиновая кислота C14:0	0,76273	-0,39075	0,032446	1,4888
Эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6	1,3012	0,37981	0,036025	1,4434

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов – потенциальные биомаркеры-предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с КРР (данные получены при использовании Volcano plot, парная статистика)
Table 2. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes – potential biomarkers-predictors of adverse outcome in patients with CRC (data obtained using Volcano plot, paired statistics)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ (p)
ИД эритроцитов на частоте 10 ⁶ Гц	2,6629	1,413	0,000648	3,1883
Положение равновесной частоты (Гц)	1,5226	0,60654	0,036243	1,4408
ИА эритроцитов на частоте 5×10 ⁴ Гц	1,557	0,63881	0,041478	1,3822
ИА эритроцитов на частоте 10 ⁵ Гц	1,4785	0,56415	0,046701	1,3752
ИД эритроцитов на частоте 5×10 ⁵ Гц	1,6126	0,68939	0,047663	1,3698

положение равновесной частоты в виде тенденции оказалось связанным с уровнем C22:5n-3 в мембранах эритроцитов ($r=0,137$; $p=0,064$). Наибольшее число ассоциаций установлено между ИА и концентрациями ЖК: ИА на частоте 10⁵ Гц коррелировал с эритроцитарными уровнями C22:5n-3 ($r=0,295$; $p=0,0001$), C22:6n-3 ($r=0,336$; $p=0,0001$), C22:4n-6 ($r=0,293$; $p=0,0001$), C16:0 ($r=-0,195$; $p=0,008$), НЖК/ПНЖК ($r=-0,368$; $p=0,0001$), НЖК/ННЖК ($r=-0,349$; $p=0,0001$), C20:2n-6 ($r=0,242$; $p=0,001$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,240$; $p=0,001$). ИА на частоте 5×10⁴ Гц коррелировал с эритроцитарными уровнями C22:5n-3 ($r=0,262$; $p=0,0001$), C22:6n-3 ($r=0,293$; $p=0,0001$), C22:4n-6 ($r=0,271$; $p=0,0001$), НЖК/ПНЖК ($r=-0,333$; $p=0,0001$), НЖК/ННЖК ($r=-0,311$; $p=0,0001$), C20:2n-6 ($r=0,213$; $p=0,004$), сывороточной C20:2n-6 ($r=0,210$; $p=0,004$).

На II этапе нашей работы проанализированы различия в уровнях ЖК и электрических, вязкоупругих параметров у пациентов с I–II стадиями КРР с различными исходами (34 пациента с I–II стадиями КРР в группе со стабилизацией состояния, 25 с ранними стадиями – в группе с неблагоприятным исходом). Предпринята попытка установить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями рака. На **рис. 2** при использовании метода главных компонент (РСА) выявлены показатели, уровни которых различают пациентов с I–II стадиями КРР со стабильным состоянием и неблагоприятным исходом.

Метод Volcano plot (непарная статистика) выявил ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, вязкоупругие параметры – потенциальные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР (**табл. 3**).

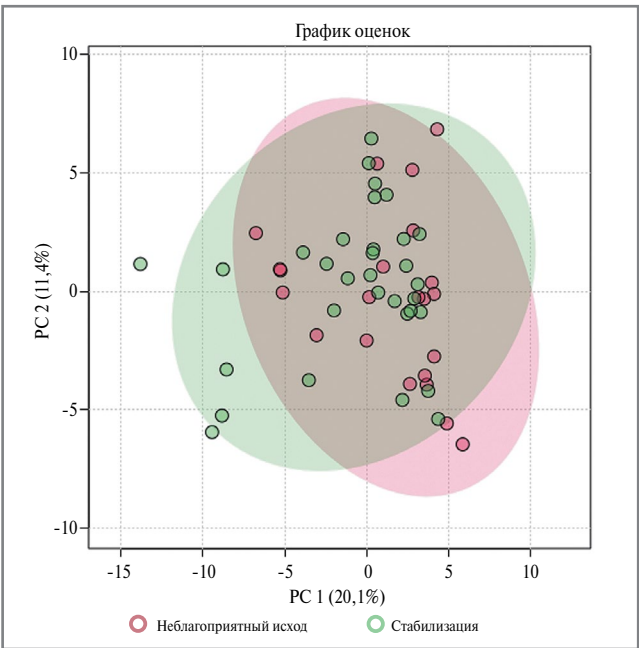


Рис. 2. Метод главных компонент (РСА) для различения пациентов с КРР I–II стадий с неблагоприятным исходом и стабилизацией.
Fig. 2. Principal component analysis (PCA) to distinguish patients with stage I–II CRC with poor outcome and stable outcome.

Таблица 3. ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, их соотношения, вязкоупругие параметры эритроцитов – предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР (метод Volcano plot, непарная статистика)
Table 3. Fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum, their ratios, viscoelastic parameters of erythrocytes – predictors of unfavorable outcome in patients with stages I–II CRC (Volcano plot method, unpaired statistics)

ЖК	Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p	-log ₁₀ (p)
Сывороточная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6	1,8366	0,87701	0,006353	2,197
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	1,3787	0,46326	0,012086	1,9177
Суммарное содержание омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов	1,3002	0,37871	0,012991	1,8864
Эритроцитарная докозагексаеновая кислота C22:6n-3	1,3307	0,41215	0,016975	1,7702
Суммарное содержание (C20:5n-3+C22:6n-3) в мембранах эритроцитов	1,2964	0,37449	0,019803	1,7033
Эритроцитарная докозапентаеновая кислота C22:5n-3	1,2966	0,37475	0,022199	1,6537
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК	0,68977	-0,53581	0,028215	1,5495
ИД эритроцитов на частоте 10 ⁶ Гц (%)	2,4295	1,2807	0,042353	1,3731
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК	0,708841	-0,49734	0,043009	1,3664

Следует отметить, что при рассмотрении пациентов только с I–II стадиями КРР на первом месте по значимости в различении неблагоприятного исхода и стабилизации оказались омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$). Значимость вклада омега-3 ПНЖК несколько ниже – для суммарного содержания их в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновой кислоты C22:6 n-3 ($p=0,0169$), суммарного содержания (C20:5n-3+C22:6n-3) ($p=0,0198$), докозапентаеновой кислоты C22:5 n-3 ($p=0,022$) в мембранах эритроцитов. Более низкие значения соотношений НЖК/ПНЖК ($p=0,028$) и НЖК/ННЖК ($p=0,043$) в мембранах эритроцитов также ассоциированы с неблагоприятным исходом КРР у пациентов с I–II стадиями заболевания. Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10⁶ Гц можно считать предиктором неблагоприятного исхода у лиц с ранними стадиями онкологического процесса.

РОС-анализ прогностических панелей, в состав которых включены как содержание отдельных ЖК в мембранах эритроцитов, сыворотке крови, их соотношений, так и совокупности ЖК, обеспечил различные уровни диагностической точности в различении пациентов с I–II стадиями КРР со стабилизацией и неблагоприятным исходом (рис. 3).

РОС-анализ выявил высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР [для C16:0 AUC 0,786 (95% доверительный интервал – ДИ 0,638–0,901), чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%]. Ряд ЖК и их соотношений, установленных в качестве прогностических маркеров методом Volcano plot, подтвердил свою диагностическую значимость в различении неблагоприятного исхода от стабилизации при построении ROC-кривых. Это сывороточное содержание C20:2n-6 – AUC 0,716 (95% ДИ 0,57–0,853), чувствительность 81,2%, специфичность 68,3%; эритроцитарный уровень C22:4n-6 – AUC 0,697 (95% ДИ 0,528–0,838), чувствительность 75,1%, специфичность 63,6%; отношение НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов – AUC 0,689 (95% ДИ 0,53–0,841), чувствительность 75,1%, специфичность 63,7% (рис. 3, а–д). Для комбинированных моделей, содержащих от 3 до 93 параметров, уровень точности в дифференцировании исходов КРР оказался ниже – AUC 0,587–0,663 (рис. 3, е). Диагностическая модель, вклю-

чающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663 (95% ДИ 0,483–0,801) с наибольшей чувствительностью 85,2%, но невысокой специфичностью – 60,1%. На рис. 4 представлены степени вклада уровней разных ЖК в различение пациентов с неблагоприятным исходом и стабилизацией среди лиц с I–II стадией КРР. Следует отметить высокую значимость низкого уровня пальмитиновой кислоты C16:0 мембран эритроцитов, ассоциированного с неблагоприятным исходом КРР.

Обсуждение

КРР остается одной из основных причин смерти от рака во всем мире, несмотря на недавние достижения в его скрининге, ранней диагностике и новых вариантах терапии [1]. Измененные липидные профили представляют собой общую черту опухолей толстой кишки [24]. В качестве потенциальных биомаркеров КРР для диагностики и мониторингования протестированы различные классы липидных метаболитов, включая ЖК [25–27].

На I этапе нашей работы мы попытались выявить ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, ассоциированные с неблагоприятным исходом, в общих группах пациентов с КРР, включавших лиц с разными стадиями заболевания. На II этапе с помощью последовательного применения комплекса современных статистических методов установлены показатели – потенциальные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с I–II стадиями КРР, что значимо для последующей тактики ведения этой категории лиц.

По данным настоящего исследования, уменьшение соотношения НЖК к НЖК/ПНЖК ассоциировано с неблагоприятным исходом КРР, причем как в общей группе без разделения на стадии заболевания, так и отдельно у пациентов с I–II стадиями КРР. Выявлена значимость низких уровней отдельных НЖК – миристиновой и пальмитиновой. Это может быть связано как со снижением содержания НЖК в мембранах эритроцитов, так и с ростом ННЖК. Исследования биологической значимости липидного гомеостаза показали, что опухолям крайне важно поддерживать оптимальное соотношение жирных ацильных цепей (т.е. соотношение мононенасыщенных и НЖК, а также НЖК и ПНЖК), что позволяет избежать липотоксичности

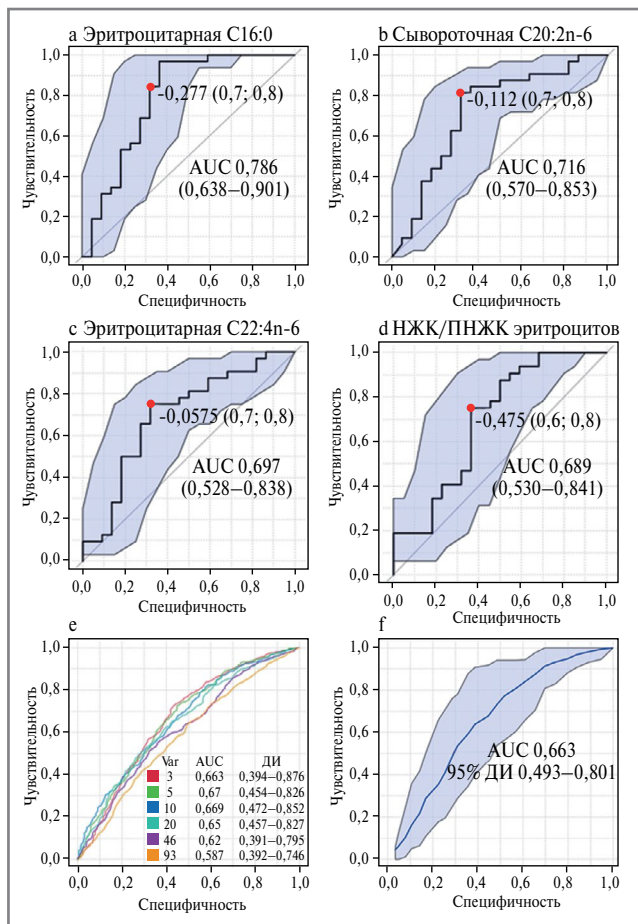


Рис. 3. ROC-кривые моделей для установления прогноза при КРП: а – для эритроцитарной C16:0 – AUC 0,786 (95% ДИ 0,638–0,901); б – для сывороточной C20:2n-6 – AUC 0,716 (95% ДИ 0,57–0,853); в – для эритроцитарной C22:4n-6 – AUC 0,697 (95% ДИ 0,528–0,838); д – НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов – AUC 0,689 (95% ДИ 0,53–0,841); е – перечень диагностических панелей, включающих различное число ЖК, с AUC 0,587–0,663; ф – диагностическая модель, включающая эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6 [AUC 0,663 (95% ДИ 0,483–0,801)].

Fig. 3. ROC curves of the models for establishing prognosis in colorectal cancer: а – for erythrocyte C16:0 – AUC 0.786 (95% CI 0.638–0.901); б – for serum C20:2n-6 – AUC 0.716 (95% CI 0.57–0.853); в – for erythrocyte C22:4n-6 – AUC 0.697 (95% CI 0.528–0.838); д – SFA/PUFA in erythrocyte membranes – AUC 0.689 (95% CI 0.53–0.841); е – list of diagnostic panels including different numbers of fatty acids, with AUC from 0.587 to 0.663; ф – A diagnostic model including red blood cell levels of C16:0, SFA/PUFA, SFA, PUFA and serum level of C20:2n-6 [AUC 0.663 (95% CI 0.483–0.801)].

и ферроптоза [28]. G. Zhao и соавт. показали, что высокий уровень ненасыщенности липидов, обусловленный повышенной активностью стеарил-КоА-десатуразы-1 (SCD), защищает раковые клетки от апоптоза, вызванного стрессом эндоплазматического ретикулума [29], и служит одним из ключевых механизмов пролиферации клеток и их опухолевой трансформации [30].

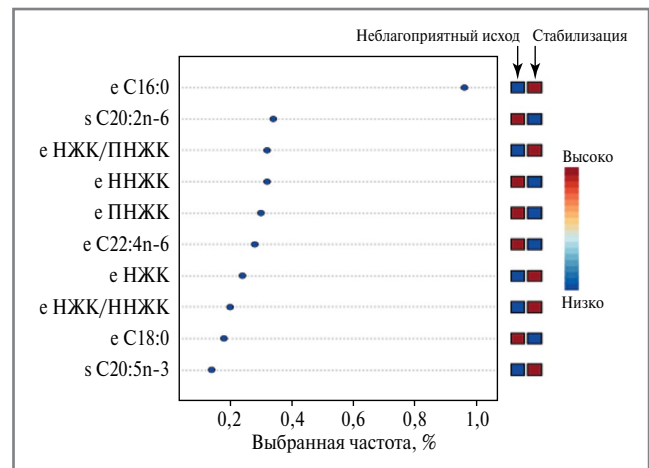


Рис. 4. Степень вклада уровней ЖК мембран эритроцитов, сыворотки крови в различение пациентов с I–II стадиями КРП с неблагоприятным исходом и стабилизацией.

Fig. 4. The contribution of erythrocyte membrane fatty acid levels and blood serum to distinguishing patients with stage 1–2 CRC with unfavorable outcome and stabilization.

Избыточное расходование НЖК происходит в процессе ацилирования, посттрансляционной модификации секретруемых сигнальных белков Hedgehog (Hh), Wnt, значимых для прогрессирования КРП [31]. Описан расход миристиновой кислоты для синтеза фермента N-миристоилтрансферазы, необходимого для работы антиоксиданта FSP1, который защищает раковые клетки от ферроптоза, что обеспечивает устойчивость опухолевых клеток [32]. Проспективное исследование, выполненное E. Aglago и соавт., обнаружило обратную связь между содержанием пищевой или плазменной миристиновой кислоты C14:0 и риском развития КРП [33].

В нашей работе в процессе выполнения ROC-анализа выявлены сниженные уровни пальмитиновой кислоты C16:0 в мембранах эритроцитов, ассоциированные с неблагоприятным исходом. Известно, что C16:0 может модифицировать остатки цистеина в процессе пальмитоилирования [34]. Пальмитоилирование белков (таких как PDL1, GULT1, STAT3 и IFNGR1) влияет на их функции и связано с прогрессированием опухолей [35]. Q. Zhang и соавт. установили, что фермент ацил-КоА оксидаза 1 (ACOX1) подавляет прогрессирование КРП путем регулирования перепрограммирования пальмитиновой кислоты [36]. В исследовании R. de Araujo Junior и соавт. обнаружили, что пальмитиновая кислота ингибирует экспрессию интерлейкина-10 (ИЛ-10), снижает экспрессию STAT3 и NF-κB и подавляет пролиферацию клеток КРП у мышей (СТ-26) [37]. C16:0 оказывает противоопухолевое действие, ингибируя пролиферацию раковых клеток и потенциально подавляя рост опухоли и метастазирование. В исследовании G. Yu и соавт. обнаружили, что пальмитиновая кислота запускает активацию p53 и экспрессию его целевых генов, а именно p21 и Sen2, в зависимости от дозы и времени воздействия кислоты, что сопровождается снижением уровней антиоксидантов [n-ацетилцистеин (NAC) и восстановленный глутатион (GSH)] в раковых клетках [38]. K. El Hindi и соавт. показали, что клетки КРП реагируют на гипоксию посредством модуляции метаболизма церамидов. Снижение уровня церамидов (Cer), содержащих C16:0, и повышение уровня Cer 24:0 и Cer 24:1 свидетельствовало о сдвиге в сторону распространения рака [10]. По данным S. Deng и

соавт., пальмитиновая кислота активировала путь NF- κ B в опухолевых клетках, стимулируя секрецию CSF-1, TGF- β 1 и CXCL8, что способствовало активации NF в фибробластах (mCAF) и увеличивало жесткость матрикса при obstructивном KPP, ассоциированном с плохим прогнозом [39].

В нашей работе установлена роль повышенного уровня ряда ПНЖК как предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с KPP. Если для омега-6 ПНЖК (эйкозодиеновая кислота C20:2 n-6, докозатетраеновая кислота C22:4n-6) это ожидаемо с учетом их провоспалительного потенциала, то в отношении омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой C22:6 n-3, докозапентаеновой C22:5 n-3, эйкозапентаеновой C20:5 n-3 кислот, их суммарного содержания) подобные результаты оказались неожиданными. Корреляционный анализ подтвердил наличие слабых, но статистически значимых ассоциаций между исходом, стадиями KPP и уровнями ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови: прямых – с омега-6, омега-3 ПНЖК, обратных – с уровнями C14:0, C16:0, отношениями НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК.

Протективный эффект омега-3 ПНЖК в отношении развития KPP продемонстрирован в ряде исследований. Эксперименты показали, что эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота обладают противовоспалительным и противораковым действием [40, 41]. Омега-3 ПНЖК могут подавлять активацию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), снижая фосфорилирование белка 2, связывающего рецептор фактора роста (Grb2), который играет роль в подавлении воспаления [42, 43], влияя на Toll-подобные рецепторы, уменьшая активность сигнального пути NF- κ B и экспрессию провоспалительных генов [44]. Добавки с омега-3 ЖК снижают уровень воспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) у онкологических пациентов [45, 46]. Омега-3 ПНЖК могут уменьшать выработку С-реактивного белка, ограничивать высвобождение ИЛ-6, снижать уровень воспалительной реакции и улучшать иммунную функцию организма, минимизируя дисбаланс Th1 и Th2-клеток [47, 48] путем образования протектинов и резольвинов, которые способствуют регенерации тканей [49].

Однако работа С. Lam и соавт. продемонстрировала, что омега-3 ПНЖК не оказали существенного эффекта на нутритивный статус или регуляцию воспалительных процессов у пациентов с KPP [50], на продолжительность жизни пациентов с послеоперационным раком толстой кишки, получавших парентеральное питание [51]. Более того, недавний метаанализ заключил, что продолжительность жизни пациентов с KPP сокращалась при парентеральном введении омега-3 ПНЖК [52, 53]. Более того, J. Hofmanová и соавт., V. Cottet и соавт., Н. Liu и соавт. обнаружили повышенное содержание омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой и докозапентаеновой) в опухолевых клетках при KPP, а также повышенную активность элонгаз, десатураз ЖК, уровней мРНК генов, участвующих в синтезе ЖК и контроле липидного метаболизма [54–56]. Высокие уровни омега-3 ПНЖК дестабилизируют липидные «рафты» с последующим нарушением белковой композиции липидного слоя внутренней части мембраны и ингибируют реакции Т-киллеров [57].

Н. Woodworth и соавт. обнаружили, что высокие дозы докозагексаеновой кислоты ассоциированы со снижением иммунной функции [58].

По данным нашей работы роль омега-6 ПНЖК как предикторов неблагоприятного исхода в большей степени проявилась у пациентов с I–II стадиями KPP. Метаболиты омега-6 ПНЖК, наиболее тесно связанные с онкогенезом, – это лейкотриены и простагландины – в связи с их важной ролью в ангиогенезе, пролиферации клеток, метастазировании и

апоптозе [59, 60]. LT β 4 может действовать как фактор роста, взаимодействуя с рецепторами BLT1 и BLT2, связанными с G-белком, через активацию NF κ B приводит к выработке ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , экспрессии VEGF и ангиогенезу [61]. В клетках толстой кишки блокада BLT1 подавляла клеточную пролиферацию и вызывала апоптоз посредством ингибирования сигнального пути ERK [62, 63]. В опухолевых клетках ЦОГ-2 часто экспрессируется в избытке, что приводит к выработке высоких уровней PGE2 [59]. При KPP PGE2 повышает экспрессию ДНК-метилтрансферазы (DNMT)-1 и DNMT3, что приводит к гиперметилованию промоторных участков и снижению экспрессии РНК и белков генов-супрессоров опухолей [64, 65].

В литературе имеется информация о разнонаправленных эффектах эйкозодиеновой кислоты C20:2n-6 при различной патологии. Учитывая ее образование из линолевой кислоты (C18:2n-6), ее рассматривают как своеобразный маркер содержания других омега-6 ПНЖК [66]. В экспериментальном исследовании C20:2n-6 по-разному влияла на медиаторы воспаления – уменьшала продукцию оксида азота, но повышала высвобождение простагландина E2 и ФНО- α [67]. Результаты исследования L. Wang и соавт. свидетельствуют о связи повышенного уровня эйкозодиеновой кислоты мембран эритроцитов с более низким риском запущенных аденом (отношение шансов 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97) [68]. В нашем исследовании сывороточный уровень этой кислоты оказался связанным с неблагоприятным прогнозом у пациентов с KPP.

По мнению R. Soundararajan и соавт. [69], KPP ассоциирован с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов – производных омега-3 и омега-6 ПНЖК, что способствует росту и прогрессированию опухолей [70]. Немаловажная роль в этом процессе отводится изменению соотношения омега-6 и омега-3 ПНЖК.

Повышенное содержание в мембранах эритроцитов ПНЖК обеспечивает более высокую гибкость клеточной мембраны, склонность к метастазированию. При насыщении мембран опухолевых клеток рака молочной железы холестерином наблюдалось снижение гибкости мембран и ухудшение миграции клеток, формирование маммофер [71]. Высокое содержание внутриклеточного холестерина с повышением ригидности клеточных мембран оценивалось как благоприятный прогностический фактор для общей выживаемости и выживаемости без рецидива у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, перенесших резекцию опухоли [72].

Среди электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов по данным настоящей работы с неблагоприятным исходом оказались ассоциированы степень гемолиза эритроцитов на высоких частотах электрического поля (10^6 и 5×10^5 Гц), ИА на низких частотах электрического поля (10^5 и 5×10^4 Гц) и положение равновесной частоты. Причем для I–II стадий KPP предиктором плохого прогноза оказался лишь гемолиз эритроцитов на частоте 10^6 Гц. Эти данные свидетельствуют о снижении поверхностного отрицательного заряда эритроцитов, что приводит к «слипанию» клеток с образованием агрегатов на низких частотах поля (низкие уровни сдвига в кровотоке), снижении резистентности клеток красной крови. Смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон отражает измененный цитокиновый профиль, токсическое воздействие на клетки красной крови [21, 73–75]. В литературе предложено 3 механизма развития гемолиза и гиперкоагуляции при KPP: эмболизация опухолей в микрососудистом русле

(артериолы и капилляры), приводящая к лизису эритроцитов; активация эндотелия из-за циркулирующих опухолевых клеток, приводящая к воспалительному каскаду; секреция муцина клетками опухоли, фактора фон Виллебранда метастазами в костный мозг и экспрессия тканевого фактора опухолевыми и эндотелиальными клетками [76].

Одной из причин избыточной деструкции эритроцитов при КРР следует считать модификацию структуры мембран эритроцитов с существенным увеличением доли лизофракций фосфолипидов [77]. J. Hofmanová и соавт. выявили повышенное содержание лизофосфолипидов в опухолевых клетках с преобладанием ЖК, в основном ПНЖК – C20:3n6 (дигомо-γ-линоленовая кислота), C20:4 (n-6 арахидоновая кислота или n-3 эйкозатетраеновая кислота), C22:4n6 (аденовая кислота), C22:5n3 (докозапентаеновая кислота) и C22:6n3 (докозагексаеновая кислота) [54]. Эти данные согласуются с результатами нашего корреляционного анализа по ассоциациям между уровнями гемолиза эритроцитов и содержания ПНЖК.

Избыточное образование агрегатов ассоциировано с запуском капилляров на микроциркуляторном уровне и нарастанием гипоксии с активацией нескольких сигнальных путей, включая индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF-1α), который поддерживает пролиферацию опухоли, определяя неблагоприятный прогноз [17]. Высвобождающийся при гемолизе гемоглобин может усиливать пролиферацию опухолевых клеток, генерируя активные формы кислорода (ROS) [78]. Клетки КРР адаптируются к гипоксическим состояниям, изменяя метаболические пути, что поддерживает постоянный рост, прогрессирование и устойчивость к лечению [79].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования установили, что гемовое железо вызывает прогрессирование КРР, способствуя образованию канцерогенных N-нитрозосоединений и продуцируя цитотоксические и генотоксические альдегиды посредством перекисного окисления липидов [80, 81]. Концентрация железа в тканях КРР значительно выше, чем в тканях полипов, в то время как уровень сывороточного железа у пациентов с КРР заметно ниже, чем у пациентов с полипами и контрольной группой, что предполагает связь между накоплением железа в опухолевых тканях и снижением уровня сывороточного железа [82]. Исследования задокументировали значительные изменения в молекулах, связанных с метаболизмом железа, таких как ферритин, трансферрин и сывороточное железо, у пациентов с КРР, потенциально влияющие на возникновение и прогрессирование опухоли [83].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшое число пациентов, у которых удалось установить исход через 6 лет наблюдения. Во-вторых, невключение в анализ данных по диетическим ЖК, которые могли повлиять на уровни сывороточных ЖК. В-третьих, отсутствие информации о составе ЖК в клетках опухоли и сопоставления ЖК-профилей ткани кишки и мембран эритроцитов / сыворотки крови. Вместе с тем полученная информация может быть полезной для дальнейших исследований с точки зрения предикции течения КРР.

Закключение

Неблагоприятный исход у пациентов с КРР ассоциирован с повышенными уровнями докозапентаеновой C22:5n-3 ($p=0,0003$), докозагексаеновой C22:6n-3 ($p=0,001$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p=0,004$), суммарного содержания омега-3 ПНЖК ($p=0,0004$) в мембранах эритроцитов, эйкозодиеновой кислоты C20:2 n-6 в мембра-

нах эритроцитов ($p=0,03$) и сыворотке крови ($p=0,01$) и, напротив, сниженными уровнями соотношений НЖК/ПНЖК ($p=0,004$), НЖК/ННЖК ($p=0,01$) и концентрации миристиновой ЖК (C14:0) ($p=0,03$) в мембранах эритроцитов, а также с рядом изменений электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов: с повышенным гемолизом эритроцитов на высоких частотах электрического поля (10^6 Гц – $p=0,0006$ и 5×10^5 Гц – $p=0,046$), повышенными ИА на низких частотах (10^5 Гц – $p=0,04$ и 5×10^4 Гц – $p=0,047$), а также смещением равновесной частоты в высокочастотный диапазон ($p=0,036$).

У пациентов с I–II стадиями КРР наибольшую значимость для дифференцирования исходов заболевания имели повышенные уровни омега-6 ПНЖК – эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 ($p=0,006$), докозатетраеновая кислота C22:4n-6 ($p=0,012$), несколько меньшую – содержание омега-3 ПНЖК суммарное в мембранах эритроцитов ($p=0,0129$), докозагексаеновой кислоты C22:6n-3 ($p=0,0169$), суммарное содержание (C20:5n-3 + C22:6n-3) в мембранах эритроцитов ($p=0,0198$), докозапентаеновой кислоты C22:5n-3 ($p=0,022$). Как и в общей группе пациентов с КРР, степень гемолиза на частоте 10^6 Гц была предиктором неблагоприятного исхода у лиц с I–II стадиями КРР.

ROC-анализ выявил высокий потенциал пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов для предикции неблагоприятного исхода КРР (для C16:0 AUC 0,786, 95% ДИ 0,638–0,901, чувствительность 84,4%, специфичность 68,2%). Диагностическая модель, включающая 5 параметров – эритроцитарные уровни C16:0, НЖК/ПНЖК, ННЖК, ПНЖК и сывороточный уровень C20:2n-6, – имела AUC 0,663, 95% ДИ 0,483–0,801 с наиболее высокой чувствительностью – 85,2%, но невысокой специфичностью – 60,1% для прогноза неблагоприятного исхода при КРР.

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 по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Funding source. The work was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (НИИ ТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, протокол №123, 29.11.2016). 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 (Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Minutes No. 123,

29.11.2016). 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

ДИ – доверительный интервал
ЖК – жирная кислота
ИА – индекс агрегации
ИД – индекс деструкции

KPP – колоректальный рак
НЖК – насыщенные жирные кислоты
ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
- Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(5):457-65. DOI:10.1007/s10585-015-9719-0
- White A, Joseph D, Rim SH, et al. Colon cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer.* 2017;123(Suppl. 24):S014-36. DOI:10.1002/cncr.31076
- Zhang Y, Wang Y, Zhang B, et al. Methods and biomarkers for early detection, prediction, and diagnosis of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2023;163:114786. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114786
- Gu J, Xiao Y, Shu D, et al. Metabolomics Analysis in Serum from Patients with Colorectal Polyp and Colorectal Cancer by 1H-NMR Spectrometry. *Dis Markers.* 2019;2019:3491852. DOI:10.1155/2019/3491852
- Martín-Blázquez A, Díaz C, González-Flores E, et al. Untargeted LC-HRMS-based metabolomics to identify novel biomarkers of metastatic colorectal cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):20198. DOI:10.1038/s41598-019-55952-8
- Santos CR, Schulze A. Lipid Metabolism in Cancer: Lipid Metabolism in Cancer. *FEBS J.* 2012;279(15):2610-23. DOI:10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x
- Del Solar V, Lizardo DY, Li N, et al. Differential Regulation of Specific Sphingolipids in Colon Cancer Cells during Staurosporine-Induced Apoptosis. *Chem Biol.* 2015;22:1662-70. DOI:10.1016/j.chembiol.2015.11.004
- Sun H, Zhang L, Wang Z, et al. Single-cell transcriptome analysis indicates fatty acid metabolism-mediated metastasis and immunosuppression in male breast cancer. *Nat Commun.* 2023;14(1):5590. DOI:10.1038/s41467-023-41318-2
- El Hindi K, Brachtendorf S, Hartel JC, et al. Hypoxia induced deregulation of sphingolipids in colon cancer is a prognostic marker for patient outcome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024;1870(1):166906. DOI:10.1016/j.bbdis.2023.166906
- Krishnan ST, Winkler D, Creek D, et al. Staging of colorectal cancer using lipid biomarkers and machine learning. *Metabolomics.* 2023;19(10):84. DOI:10.1007/s11306-023-02049-z
- Кручинина М.В., Светлова И.О., Громов А.А., и др. Колоректальный рак и изменения липидома. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2020 [Kruchinina MV, Svetlova IO, Gromov AA, et al. Kolorektal'nyi rak i izmeneniia lipidoma. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2020 (in Russian)].
- Spell DW, Jones DV Jr, Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(1):37-42. DOI:10.1016/j.cdp.2003.10.002
- Ellingsen TS, Lappegaard J, Skjelbakken T, et al. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients – the Tromsø Study. *Haematologica.* 2015;100(10):e387-9. DOI:10.3324/haematol.2015.129601
- Santos-Silva MA, Sousa N, Majar M, et al. Pattern recognition of hematological profiles of tumors of the digestive tract: an exploratory study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1208022. DOI:10.3389/fmed.2023.1208022
- Rees PA, Clouston HW, Duff S, Kirwan CC. Colorectal cancer and thrombosis. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(1):105-8. DOI:10.1007/s00384-017-2909-2
- Shen J, Qin X, Zeng X, et al. Hemoglobin levels in red blood cells and risk of colorectal cancer: A causal investigation based on Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(48):e40562. DOI:10.1097/MD.00000000000040562
- Kruchinina MV, Prudnikova YaI, Gromov AA, et al. New opportunities for colorectal cancer diagnostics using an optical cell detection system based on dielectrophoresis. *Optics and Spectroscopy.* 2019;126(5):568-73. DOI:10.1134/S0030400X19050163
- Kruchinina MV, Gromov A A, Shcherbakova IV, et al. Electric and viscoelastic parameters of erythrocytes in models for diagnostics of adenomatous polyps and stages of colorectal cancer in optical detection of cells in an inhomogeneous alternating electric field. *Optics and Spectroscopy.* 2021;129(6):772-85. DOI:10.1134/S0030400X21060060
- Скоулфилд Д.Г., Энг К. Колоректальный рак. Диагностика и тактика лечения. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Шельгина. М.: Практическая медицина, 2019 [Scoulfield DG, Eng K. Colorectal cancer. Diagnostika i taktika lecheniia. Trans. from English. Moscow: Practical Medicine, 2019 (in Russian)].
- Генералов К.В., Кручинина М.В., Сафатов А.С., и др. Диэлектрофорез в медицине. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2024 [Generalov KV, Kruchinina MV, Safatov AS, et al. Dielektroforez v meditsine. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2020 (in Russian)].
- Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии.* 2018;5(2):50-61 [Kruchinina MV, Kruchinin VN, Prudnikova YaI, et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):50-61 (in Russian)]. DOI:10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
- Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5-32. DOI:10.1023/A:1010933404324
- Ecker J, Benedetti E, Kindt ASD, et al. The Colorectal Cancer Lipidome: Identification of a Robust Tumor-Specific Lipid Species Signature. *Gastroenterology.* 2021;161(3):910-23.e19. DOI:10.1053/j.gastro.2021.05.009
- Machala M, Procházková J, Hofmanová J, et al. Colon cancer and perturbations of the sphingolipid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6051. DOI:10.3390/ijms20236051
- Bandu R, Mok HJ, Kim KP. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2018;37:107-38. DOI:10.1002/mas.21510

27. Mirnezami R, Spagou K, Vorkas PA, et al. Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-MSI) reveals novel cancer-associated field effects. *Mol Oncol*. 2014;8:39-49. DOI:10.1016/j.molonc.2013.08.010
28. Hoy AJ, Nagarajan SR, Butler LM. Tumour fatty acid metabolism in the context of therapy resistance and obesity. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(12):753-66. DOI:10.1038/s41568-021-00388-4
29. Zhao G, Tan Y, Cardenas H, et al. Ovarian cancer cell fate regulation by the dynamics between saturated and unsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(41):e2203480119. DOI:10.1073/pnas.2203480119
30. Igal RA. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanisms of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31(9):1509-15. DOI:10.1093/carcin/bgq131
31. Gradilla AC, Sanchez-Hernandez D, Brunt L, Scholpp S. From top to bottom: Cell polarity in Hedgehog and Wnt trafficking. *BMC Biol*. 2018;16(1):37. DOI:10.1186/s12915-018-0511-x
32. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(7784):693-8. DOI:10.1038/s41586-019-1707-0
33. Aglago EK, Murphy N, Huybrechts I, et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2021. DOI:10.1002/ijc.33615
34. Du W, Hua F, Li X, et al. Loss of Optineurin Drives Cancer Immune Evasion via Palmitoylation-Dependent IFNGR1 Lysosomal Sorting and Degradation. *Cancer Discov*. 2021;11(7):1826-43. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1571
35. Zhang M, Zhou L, Xu Y, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes TH17 differentiation and colitis. *Nature*. 2020;586(7829):434-9. DOI:10.1038/s41586-020-2799-2
36. Zhang Q, Yang X, Wu J, et al. Reprogramming of palmitic acid induced by dephosphorylation of ACOX1 promotes β -catenin palmitoylation to drive colorectal cancer progression. *Cell Discov*. 2023;9(1):26. DOI:10.1038/s41421-022-00515-x
37. De Araujo Junior RF, Eich C, Jorquera C, et al. Ceramide and palmitic acid inhibit macrophage-mediated epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cell Biochem*. 2020;468(1-2):153-68. DOI:10.1007/s11010-020-03719-5
38. Yu G, Luo H, Zhang N, et al. Loss of p53 Sensitizes Cells to Palmitic Acid-Induced Apoptosis by Reactive Oxygen Species Accumulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6268. DOI:10.3390/ijms20246268
39. Deng S, Wang J, Zou F, et al. Palmitic Acid Accumulation Activates Fibroblasts and Promotes Matrix Stiffness in Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 2025;85(10):1784-802. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-2892
40. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(1):135-49. DOI:10.1136/gut.2010.233718
41. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-84. DOI:10.1016/j.bbali.2014.08.010
42. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(9):2751. DOI:10.3390/nu12092751
43. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-15. DOI:10.1042/BST20160474
44. Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(2-3):545-55. DOI:10.1007/s10555-018-9744-y
45. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(2):121-7. DOI:10.1097/MCO.0b013e3282f4cdc6
46. Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1580-92. DOI:10.1007/s00134-008-1142-4
47. Guo Y, Ma B, Li X, et al. n-3 PUFA can reduce IL-6 and TNF levels in patients with cancer. *Br J Nutr*. 2023;129(1):54-65. DOI:10.1017/S0007114522000575
48. Kavyani Z, Musazadeh V, Fathi S, et al. Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109104. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109104
49. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Aspects Med*. 2017;58:114-29. DOI:10.1016/j.mam.2017.03.005
50. Lam CN, Watt AE, Isenring EA, et al. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3815-26. DOI:10.1016/j.clnu.2021.04.031
51. Lee SY, Lee J, Park HM, et al. Impact of Preoperative Immunonutrition on the Outcomes of Colon Cancer Surgery: Results from a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2023;277(3):381-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000005140
52. Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition – A systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes. *Clin Nutr*. 2023;42(4):590-9. DOI:10.1016/j.clnu.2023.02.008
53. Bakker N, van den Helder RS, Stoutjesdijk E, et al. Effects of perioperative intravenous ω -3 fatty acids in colon cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(2):385-95. DOI:10.1093/ajcn/nqz281
54. Hofmanová J, Slavik J, Ciganek M, et al. Complex Alterations of Fatty Acid Metabolism and Phospholipidome Uncovered in Isolated Colon Cancer Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6650. DOI:10.3390/ijms22136650
55. Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, et al. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):192-201. DOI:10.3945/ajcn.114.088948
56. Liu H, Chen J, Shao W, et al. Efficacy and safety of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in adjuvant treatments for colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2023;14:1004465. DOI:10.3389/fphar.2023.1004465
57. Yessoufou A, Plé A, Moutairou K, et al. Docosahexaenoic acid reduces suppressive and migratory functions of CD4+CD25+ regulatory T-cells. *J Lipid Res*. 2009;50(12):2377-88. DOI:10.1194/jlr.M900101-JLR200
58. Woodworth HL, McCaskey SJ, Duriancik DM, et al. Dietary fish oil alters T lymphocyte cell populations and exacerbates disease in a mouse model of inflammatory colitis. *Cancer Res*. 2010;70(20):7960-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1396
59. Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(3):181-93. DOI:10.1038/nrc2809
60. Il Lee S, Zuo X, Shureiqi I. 15-Lipoxygenase-1 as a tumor suppressor gene in colon cancer: is the verdict in? *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(3-4):481-91. DOI:10.1007/s10555-011-9321-0
61. Kim GY, Lee JW, Cho SH, et al. Role of the low-affinity leukotriene B4 receptor BLT2 in VEGF-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):915-20. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.185793
62. Ihara A, Wada K, Yoneda M, et al. Blockade of leukotriene B4 signaling pathway induces apoptosis and suppresses cell proliferation in colon cancer. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(1):24-32. DOI:10.1254/jphs.fp0060651
63. Kundu JK, Surh YJ. Emerging avenues linking inflammation and cancer. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(9):2013-37. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.035
64. Xia D, Wang D, Kim SH, et al. Prostaglandin E2 promotes intestinal tumor growth via DNA methylation. *Nat Med*. 2012;18(2):224-6. DOI:10.1038/nm.2608
65. Cen B, Lang JD, Du Y, et al. Prostaglandin E2 Induces miR675-5p to Promote Colorectal Tumor Metastasis via Modulation of p53 Expression. *Gastroenterology*. 2020;158(4):971-84.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.013
66. Tanaka T, Uozumi S, Morito K, et al. Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids*. 2014;49(5):423-9. DOI:10.1007/s11745-014-3896-5
67. Huang YS, Huang WC, Li CW, Chuang LT. Eicosadienoic acid differentially modulates production of pro-inflammatory modulators in murine macrophages. *Mol Cell Biochem*. 2011;358(1-2):85-94. DOI:10.1007/s11010-011-0924-0

68. Wang L, Hang D, He X, et al. A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal serrated polyps and conventional adenomas. *Int J Cancer*. 2021;148(1):57-66. DOI:10.1002/ijc.33190
69. Soundararajan R, Maurin MM, Rodriguez-Silva J, et al. Integration of lipidomics with targeted, single cell, and spatial transcriptomics defines an unresolved pro-inflammatory state in colon cancer. *Gut*. 2025;74(4):586-602. DOI:10.1136/gutjnl-2024-332535
70. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2:612-9. DOI:10.1038/89759
71. Zhao W, Prijic S, Urban BC, et al. Candidate Antimetastasis Drugs Suppress the Metastatic Capacity of Breast Cancer Cells by Reducing Membrane Fluidity. *Cancer Res*. 2016;76(7):2037-49. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1970
72. Yang Z, Qin W, Chen Y, et al. Cholesterol inhibits hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by promoting CD44 localization in lipid rafts. *Cancer Lett*. 2018;429:66-77. DOI:10.1016/j.canlet.2018.04.038
73. Moleón Baca JA, Ontiveros Ortega A, Aránega Jiménez A, Granados Principal S. Cells electric charge analyses define specific properties for cancer cells activity. *Bioelectrochemistry*. 2022;144:108028. DOI:10.1016/j.bioelechem.2021.108028
74. Moreddu R. Nanotechnology and Cancer Bioelectricity: Bridging the Gap Between Biology and Translational Medicine. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(1):e2304110. DOI:10.1002/advs.202304110
75. Chaudhary P, Maharjan N, Subedi B. Microangiopathic Hemolytic Anemia as the Initial Presentation of Metastatic Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon: A Case Report. *Cureus*. 2024;16(12):e76034. DOI:10.7759/cureus.76034
76. Horne MK 3rd, Cooper B. Microangiopathic hemolytic anemia with metastatic adenocarcinoma: response to chemotherapy. *South Med J*. 1982;75(4):503-4. DOI:10.1097/00007611-198204000-00040
77. Ghirmai S, Krona A, Wu H, et al. Relationship between hemolysis and lipid oxidation in red blood cell-spiked fish muscle; dependance on pH and blood plasma. *Sci Rep*. 2024;14(1):1943. DOI:10.1038/s41598-024-52090-8
78. Lee RA, Kim HA, Kang BY, Kim KH. Hemoglobin induces colon cancer cell proliferation by release of reactive oxygen species. *World J Gastroenterol*. 2006;12(35):5644-50. DOI:10.3748/wjg.v12.i35.5644
79. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Polychronidis A, et al. Endogenous markers of hypoxia/anaerobic metabolism and anemia in primary colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2006;97(7):582-8. DOI:10.1111/j.1349-7006.2006.00220.x
80. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(2):177-84. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0113
81. Xue X, Shah YM. Intestinal iron homeostasis and colon tumorigenesis. *Nutrients*. 2013;5(7):2333-51. DOI:10.3390/nu5072333
82. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózd S. Iron concentrations in intestinal cancer tissue and in colon and rectum polyps. *Biol Trace Elem Res*. 2003;95(1):19-28. DOI:10.1385/BTER:95:1:19
83. McSorley ST, Tham A, Steele CW, et al. Quantitative data on red cell measures of iron status and their relation to the magnitude of the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(7):1205-11. DOI:10.1016/j.ejso.2019.02.027

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения ультразвуковых индексов для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника

Д.Д. Мухаметова^{✉1}, И.М. Миннемуллин², О.Э. Акчурина¹, А.Х. Одинцова³, Д.И. Абдуганиева^{1,3}

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

²ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18 им. проф. К.Ш. Зиятдинова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Оценить диагностическую ценность ультразвуковых (УЗ) параметров и индексов для определения обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. В исследование включены 115 пациентов с ВЗК, среди них 41 (36%) с язвенным колитом (ЯК) и 74 (64%) с болезнью Крона (БК). Трансабдоминальное УЗИ кишечника проводилось на приборе Sonoscape S2N, за норму толщины кишечной стенки (ТКС) принято 3 мм. Для оценки УЗ-активности ЯК использовался индекс Миланских УЗ-критериев (MUC), для БК – Международный индекс УЗ-сегментарной активности кишечного воспаления (IBUS-SAS – International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score).

Результаты. При обострении ЯК ТКС (5,91 [4,87; 6,95] мм) больше, чем в ремиссию (2,9 [2,6; 3,1] мм; $p=0,003$). Для диагностики обострения ЯК ТКС более 3 мм имела чувствительность (Se) 90,5%, специфичность (Sp) 70,6%. Медиана индекса MUC при обострении (9 [7,88; 11,8]) выше, чем в ремиссию (4,2 [3,64; 4,9]; $p<0,001$). У 31 (89%) пациентов при обострении MUC выше 6,2 (Se 88,9%, Sp 87,5%), у 34 (97%) при пороге 5,18 (Se 96,3%, Sp 87,5%). При обострении БК ТКС (4,9 [3,8; 6,6] мм) выше, чем в ремиссию (3,18 [2,6; 3,5]; $p=0,0001$), имела Se 87,0%, Sp 71,4%. Индекс IBUS-SAS при обострении БК (46,8 [27; 71,5]) выше показателя ремиссии (12,6 [11,2; 30,2]; $p=0,001$). При пороге 37,5 IBUS-SAS имел Se 92,6%, Sp 61,5%, при пороге индекса 45,2 – Se 92,6%, Sp 87,2%.

Заключение. УЗ-визуализация – полезный и эффективный инструмент оценки активности ВЗК, пороговое значение индекса MUC 5,18 и IBUS-SAS 45,2 предполагает лучшую диагностическую ценность для разграничения обострения и ремиссии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, ультразвуковое исследование кишечника, индекс Миланских ультразвуковых критериев, Международный индекс ультразвуковой сегментарной активности кишечного воспаления

Для цитирования: Мухаметова Д.Д., Миннемуллин И.М., Акчурина О.Э., Одинцова А.Х., Абдуганиева Д.И. Опыт применения ультразвуковых индексов для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2025;97(8):680–688. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203303

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) высока и продолжает расти в связи повышением распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), представляющих собой хронические заболевания с иммунным воспалением. Согласно последним данным при ЯК процесс ограничен слизистой оболочкой толстой кишки, а при БК отмечается трансмуральное сегментарное гранулематозное воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта [1–3].

На сегодняшний день эндоскопические методы визуализации кишечника играют ключевую роль как в диагностике, так и в оценке течения ВЗК – на основании результатов эндоскопии делается вывод о степени активности, протяженности воспалительного процесса, а также о наличии осложнений [4]. Однако инвазивность, необходимость предварительной подготовки, лимитированная доступность ограничивают их применение и обуславливают внедрение новых перспективных методов диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника – неинвазивный безопасный высокоинформативный воспроизводимый метод диагностики ВЗК. К его преимуществам можно отнести возможность выполнения у постели пациента, отсутствие необходимости в специальной подготовке пациента, низкую стоимость по сравнению с другими методами визуализации [5]. В Консенсусе по определению терапевтических целей при ВЗК Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE-II) УЗИ кишечника признано основным методом в мониторинге ВЗК из-за возможности оценить активность заболевания по всей толщине кишечной стенки (ТКС) и трансмуральное заживление, а также повторяемости [6].

Всем пациентам с ВЗК, согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЯК и БК, рекомендовано проведение трансабдоминального УЗИ кишечника для оценки ТКС, наличия дефектов в зоне поражения, определения степени васкуляризации [2, 3]. УЗИ кишечника включено и в методические рекомен-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Мухаметова Диляра Дамировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: muhdilyara@gmail.com

Миннемуллин Ильяс Мансурович – врач-терапевт ГАУЗ «ЦГКБ №18 им. проф. К.Ш. Зиятдинова»

Акчурина Ольга Эриковна – врач-ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

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

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

✉Dilyara D. Mukhametova. E-mail: muhdilyara@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2102-0142

Ilyas M. Minnemullin. ORCID: 0000-0002-0629-2978

Olga E. Akchurina. ORCID: 0009-0009-5739-7807

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

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

Experience in the application of ultrasound indices for assessing the activity of inflammatory bowel diseases

Dilyara D. Mukhametova^{✉1}, Ilyas M. Minnemullin², Olga E. Akchurina¹, Alfiya Kh. Odintsova³, Diana I. Abdulganieva^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Ziyatdinov Central City Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the diagnostic value of ultrasound (US) parameters and indices for assessing the active inflammatory bowel diseases (IBD).

Materials and methods. The study included 115 patients with IBD, 41 (36%) patients were with ulcerative colitis (UC) and 74 (64%) – with Crohn's disease (CD). Transabdominal US examination of the intestine was performed on Sonoscape S2N, with a bowel wall thickness (BWT) of 3 mm considered the norm. To assess activity in UC, the Milan Ultrasound Criteria (MUC) score was used, and in CD – International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS).

Results. In active UC BWT (5.91 [4.87; 6.95] mm) was greater than in remission (2.9 [2.6; 3.1] mm; $p=0.003$). For active UC diagnosis BWT greater than 3 mm had sensitivity (Se) of 90.5% and specificity (Sp) of 70.6%. The MUC in exacerbation (9 [7.88; 11.8]) was higher than in remission (4.2 [3.64; 4.9]; $p<0.001$). In 31 (89%) patients in exacerbation, the MUC was higher than 6.2 (Se 88.9%, Sp 87.5%), and in 34 (97%) at a threshold of 5.18 (Se 96.3%, Sp 87.5%). In active CD, BWT (4.9 [3.8; 6.6] mm) was greater than in remission (3.18 [2.6; 3.5]; $p=0.0001$), with Se 87.0%, Sp 71.4%. The IBUS-SAS in active CD (46.8 [27; 71.5]) was higher than the remission (12.6 [11.2; 30.2]; $p=0.001$). At a threshold of 37.5, the IBUS-SAS had Se 92.6%, Sp 61.5%, and at 45.2, Se 92.6%, Sp 87.2%.

Conclusion. US imaging is a useful and effective tool for assessing IBD activity; a threshold value of the MUC score of 5.18 and IBUS-SAS of 45.2 suggests better diagnostic value for differentiating between exacerbation and remission.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, intestinal ultrasound, Milan ultrasound criteria score, International bowel ultrasound segmental activity score

For citation: Mukhametova DD, Minnemullin IM, Akchurina OE, Odintsova AKh, Abdulganieva DI. Experience in the application of ultrasound indices for assessing the activity of inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(8):680–688. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203303

дации ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) и ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) по диагностике ВЗК [7].

К недостатку метода можно отнести оператор-зависимость. Использование единых стандартизированных алгоритмов количественной оценки данных позволяет сделать исследование более объективным и воспроизводимым. С этой целью разрабатываются различные ультразвуковые (УЗ) индексы [8, 9].

Цель исследования – оценить диагностическую ценность УЗ-параметров и индексов для определения активности ВЗК.

Материалы и методы

В исследование включены 115 пациентов с ВЗК – 41 (36%) пациентов с ЯК и 74 (64%) с БК, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ГАУЗ РКБ в период с января 2024 г. по март 2025 г. Половозрастные и клинические характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

Клиническую оценку тяжести атаки ЯК проводили согласно индексу Мейо, при БК – с помощью индекса Харви–Брэдшоу. Всем пациентам выполняли колоноскопию с оценкой индекса по Schroeder при ЯК и простой эндоскопической шкале оценки при БК (Simple Endoscopic Score CD – SES-CD). Трансабдоминальное УЗИ кишечника производили на приборе Sonoscape S2N конвексным и линейным датчиками частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно. За норму ТКК толстой и тонкой кишки принимали 3 мм. Врач УЗ-диагностики ознакомился с данными колоноскопии и локализацией взятия биопсии, однако результаты гистологического исследования были неизвестны – в 38 (33%) случаях колоноскопию проводили после УЗИ.

Для оценки УЗ-активности ЯК рассчитали индекс Миланских ультразвуковых критериев (Milan ultrasound

criteria – MUC) по формуле: $1,4 \times \text{BWT} + 2 \times \text{BWF}$, где BWT (Bowel Wall Thickening) – максимальная толщина стенки толстой кишки, BWF (bowel wall Flow at Power Doppler) – кровоток в стенке толстой кишки при силовой доплерографии. Для удобства расчета создан сайт-калькулятор*. Пороговым значением для отличия активного ЯК от неактивного выбрано 6,2 [8].

Для оценки активности БК использовали Международный индекс ультразвуковой сегментарной активности кишечного воспаления (International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score – IBUS-SAS). Для расчета этого индекса применяли формулу: $\text{IBUS-SAS} (0-100) = 4 \times \text{BWT} + 15 \times \text{i-fat} + 7 \times \text{CDS} + 4 \times \text{BWS}$, где BWT – ТКК, i-fat – воспалительный («наползающий») жир брыжейки, CDS – цветовой доплеровский сигнал, BWS – дифференциация слоев кишечной стенки. Пороговым значением для отличия активного БК от неактивного выбрано 37,5 [9].

Обследование также включало стандартные лабораторные исследования крови: общий анализ крови [гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)], неспецифические маркеры воспаления [С-реактивный белок (СРБ), фибриноген], определение уровня фекального кальпротектина (оценен у 19 пациентов с ВЗК).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA, версия 12. Характер распределения данных оценивали при помощи графического метода с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При статистической обработке данных применяли методы описательной статистики: описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено как $M \pm SD$ (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение), признаков с распе-

*<https://ibd.calc.mbul.at>

Таблица 1. Распределение пациентов с ЯК и БК в зависимости от клинических характеристик основного заболевания
Table 1. Distribution of patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) by the characteristics of the underlying disease

Критерий	ЯК (n=41)	БК (n=74)
Возраст, лет	43 [32; 53]	40 [27; 51]
Жен, абс. (%)	18 (44)	32 (43)
Муж, абс. (%)	23 (56)	42 (57)
Длительность заболевания, лет	2 [1; 5]	4 [1; 9]
Течение заболевания, абс. (%)		
острое	7 (17)	17 (23)
хроническое рецидивирующее	30 (73)	46 (62)
хроническое непрерывное	4 (10)	11 (15)
Степень тяжести текущей атаки по индексу Мейо (при ЯК) и индексу Харви-Брэдшоу (при БК), абс. (%)		
легкая	8 (19,5)	36 (48,6)
среднетяжелая	20 (48,8)	24 (32,4)
тяжелая	7 (17)	4 (5,4)
ремиссия	6 (14,7)	10 (13,6)
Протяженность ЯК согласно Монреальской классификации, абс. (%)		
тотальный	27 (66)	
левосторонний	14 (34)	
Локализация поражения при БК согласно Монреальской классификации, абс. (%)		
илеит		40 (54)
колит		10 (14)
илеоколит		24 (32)

делением, отличным от нормального, – в виде $Me [Q_1; Q_3]$ (Me – медиана, Q_1 и Q_3 – 1 и 3-й квартили). Количественные показатели сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни. Если было более 2 категорий группирующей переменной, применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Выполнен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Статистический анализ для ROC-анализа и оценки диагностической ценности проводили с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

При обострении ЯК у всех пациентов ($n=35$) наблюдалось утолщение кишечной стенки (УКС), медиана максимальной утолщенной стенки ободочной кишки составила 5,91 [4,87; 6,95] мм. Характерные УЗ-изменения при ЯК представлены на **рис. 1**. ТКС статистически значимо раз-

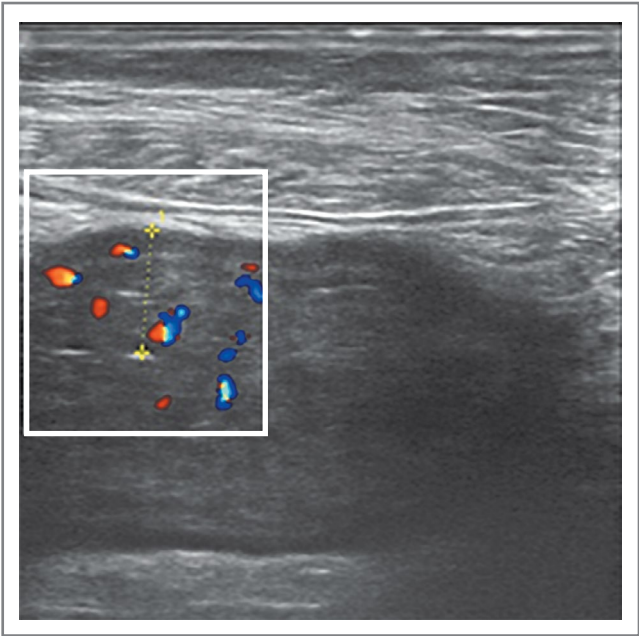


Рис. 1. Эхограмма пациента 53 лет с ЯК, тотальное поражение. Визуализируется УКС сигмовидной кишки до 9 мм, нарушена дифференцировка слоев на всем протяжении, при доплерографии определяется выраженное усиление кровотока, что указывает на воспаление высокой активности.

Примечание. Эхограмма из личного архива авторов.

Fig. 1. Ultrasound imaging of a 53-year-old patient with UC, pancolitis. In the sigmoid colon, bowel wall thickening is about 9 mm, the stratification of layers is disrupted throughout the entire length, Dopplerography reveals increased blood flow, which indicates high-activity inflammation.

личалась в зависимости от тяжести атаки ЯК (**табл. 2**): так, в группе с тяжелым обострением ТКС составила 6,8 [5,82; 7] мм, что больше, чем при среднетяжелом (5,44 [4,41; 6,29] мм; $p=0,03$) и легком обострении (4,38 [3,6; 5,9] мм; $p=0,002$) и ремиссии заболевания (2,9 [2; 3,1] мм; $p=0,005$). УКС наблюдалось у 2 пациентов с неактивным ЯК (3,1 и 3,4 мм), однако медиана в этой группе (2,9 [2,6; 3,1] мм) статистически значимо меньше при сравнении с группой обострения ($p=0,003$).

У 32 (97%) пациентов с обострением ЯК и у 1 (16%) в ремиссию обнаружено усиление кровотока в стенке толстой кишки. При обострении ЯК у 11 (30%) пациентов определялась болезненность при компрессии датчиком, у 15 (45%) – лимфаденопатия, у 3 (9%) – межпечельная свободная жидкость в брюшной полости.

При обострении ЯК значение индекса MUC было выше порогового уровня 6,2 у 31 (89%) пациентов, медиана составила 9 [7,88; 11,8], что статистически значимо выше, чем в ремиссию заболевания (4,2 [3,64; 4,9]; $p<0,001$). Выявлены различия в зависимости от выраженности обострения (**рис. 2**): при тяжелой атаке (11,8 [10,15; 14,04]) значение выше, чем при средней (8,89 [7,95; 11,28]; $p>0,05$) и легкой активности (6,11 [4,9; 7,18]; $p=0,03$).

Значение индекса MUC коррелировало с эндоскопической активностью ЯК по Schroeder ($r=0,66$; $p<0,05$), уровнем

Таблица 2. ТКС при различной стадии и активности ЯК и БК
Table 2. Thickness of the intestinal wall at different stages and activities of UC and CD

Параметр	Ремиссия (1)	Легкая атака (2)	Среднетяжелая атака (3)	Тяжелая атака (4)	Обострение в целом (5)	<i>p</i>
ТКС при ЯК, мм	2,9 [2,6; 3,1]	4,38 [3,6; 5,9]	5,44 [4,41; 6,29]	6,8 [5,82; 7]	5,91 [4,87; 6,95]	$p_{1-4}=0,005$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{1-5}=0,003$
ТКС при БК, мм	3,18 [2,6; 3,5]	4,08 [3,5; 5,68]	4,65 [3,9; 6,2]	8,55 [7,53; 9,63]	4,9 [3,8; 6,6]	$p_{1-4}=0,0019$ $p_{2-4}=0,0008$ $p_{3-4}=0,009$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-5}=0,0019$

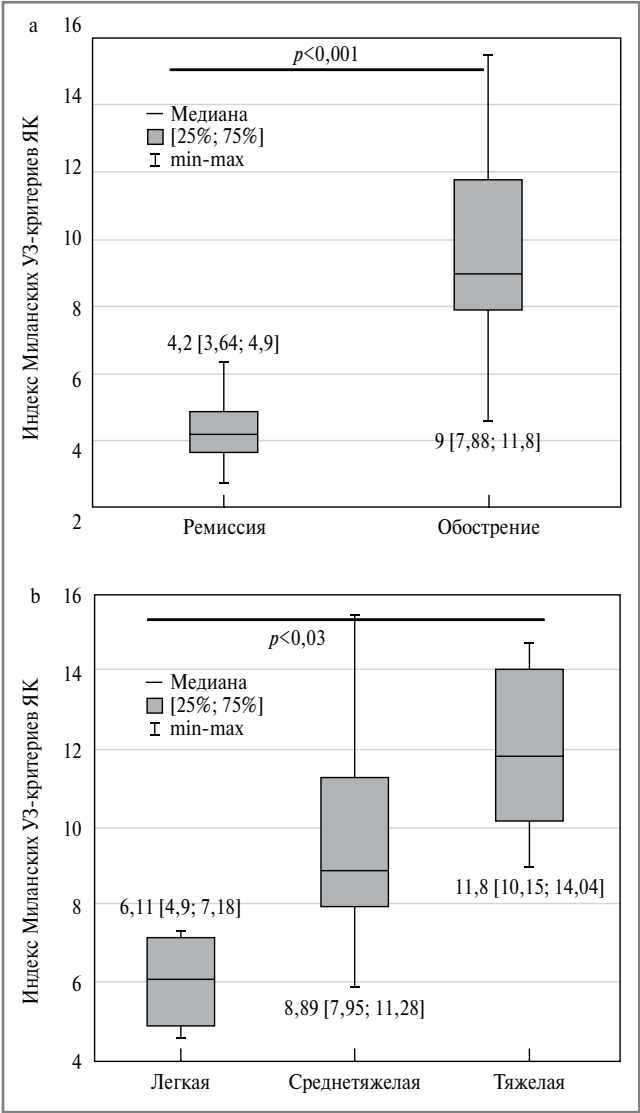


Рис. 2. Значение индекса Миланских УЗ-критериев в зависимости: а – от стадии, б – активности ЯК.
Fig. 2. Milan ultrasound criteria score depending on the stage (a) and activity (b) of UC.

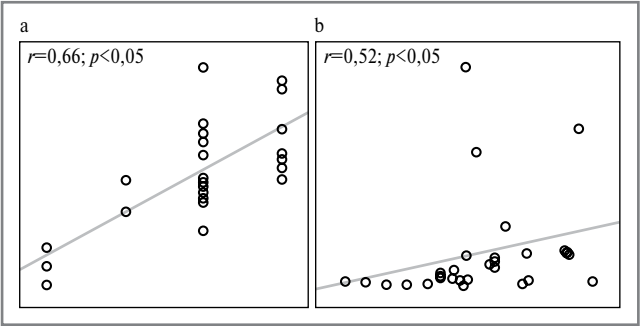


Рис. 3. Корреляционные связи индекса Миланских УЗ-критериев: а – с эндоскопической активностью ЯК по Schroeder; б – уровнем СРБ в крови.
Fig. 3. Correlations between the Milan ultrasound criteria score and endoscopic activity of UC according to Schroeder (a) and the level of C-reactive protein in the blood (b).

СРБ ($r=0,52$; $p<0,05$) (рис. 3), гемоглобина крови ($r=-0,40$; $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,28$; $p<0,05$).

При обострении БК УКС выявлено у 63 (98%) пациентов, медиана ТКС составила 4,9 [3,8; 6,6] мм, что было выше, чем у пациентов в ремиссию БК (3,18 [2,6; 3,5]; $p=0,0001$). Характерные УЗ-изменения представлены на рис. 4. В зависимости от выраженности активности БК определено УКС (табл. 3): так, при тяжелой атаке значение ТКС (8,55 [7,53; 9,63] мм) выше, чем при среднетяжелой (4,65 [3,9; 6,2] мм; $p=0,009$) и легкой (4,08 [3,5; 5,68]; $p=0,00008$). При этом в ремиссию БК УКС выявлено у 6 (60%) пациентов.

У 53 (82%) пациентов с обострением БК обнаружено усиление кровотока в стенке кишки, у пациентов в ремиссию патологическая васкуляризация не наблюдалась. У 40 (62,5%) пациентов выявлен воспалительный «наползающий» брыжеечный жир. У 20 (31%) пациентов определялась болезненность при компрессии датчиком, у 23 (36%) – лимфаденопатия, у 5 (8%) – межпетельная свободная жидкость. У 13 (20%) диагностирован стеноз кишки, у 2 (3%) пациентов выявлено формирования инфильтрата, у 1 (1,5%) – наличие свищей, у 2 (3%) – поражение тощей кишки.

Подсчет Международного индекса УЗ-сегментарной активности кишечного воспаления IBUS-SAS показал, что превышение порогового значения 37,5 выявлено у 40 (63%) пациентов с обострением БК и у 1 (10%) пациента

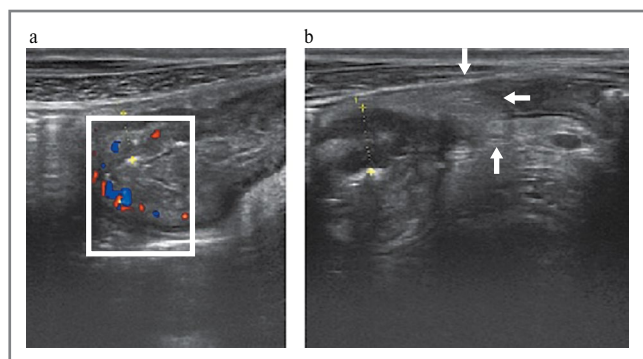


Рис. 4. Эхограмма пациента 35 лет с илеитом БК:

a – визуализируется УКС подвздошной кишки до 7 мм (за счет подслизистой и мышечной оболочки), суживающее просвет кишки, при доплерографии определяется выраженное усиление кровотока; *b* – при поперечном срезе по периферии подвздошной кишки отмечается воспалительный «наползающий» брыжеечный жир.

Примечание. Эхограмма из личного архива авторов.

Fig. 4. Ultrasound imaging of a 35-year-old patient with CD sigmoiditis: *a* – in the ileum wall thickening is about 7 mm (due to the submucosa and muscular propria), intestinal lumen is narrowed, Dopplerography reveals increased blood flow; *b* – in a transverse section along the periphery of the ileum, inflammatory “creeping” mesenteric fat is noted.

в ремиссию. При обострении значение IBUS-SAS (46,8 [27; 71,5]) статистически значимо выше, чем в ремиссию БК (12,6 [11,2; 30,2]; $p=0,001$). При тяжелом обострении БК значение IBUS-SAS (87 [85,4; 92,84]) выше, чем при среднем (49 [27,4; 73,6]; $p>0,05$) и легком (40,4 [25,4; 57]; $p=0,0001$) (рис. 5).

Значение индекса IBUS-SAS коррелировало с эндоскопической активностью БК ($r=0,86$; $p<0,05$), уровнем фекального кальпротектина ($r=0,65$; $p<0,05$), лейкоцитов крови ($r=0,36$; $p<0,05$), СОЭ ($r=0,35$; $p<0,05$) и уровнем СРБ в крови ($r=0,29$; $p<0,05$); рис. 6.

Для оценки диагностической ценности проведен ROC-анализ с подсчетом чувствительности и специфичности УЗ-показателей для разграничения ремиссии и обострения ЯК (рис. 7). Максимальная ТКС – статистически значимый предиктор эндоскопической активности ЯК для разграничения ремиссии и обострения [AUC 0,945, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,904–0,986; $p<0,001$]. При пороговом значении 3 мм чувствительность составила 98,8%, специфичность – 57,1%, PPV (Positive Predictive Value, положительная прогностическая ценность) – 90,4%, NPV (Negative Predictive Value, отрицательная прогностическая ценность) – 92,3%. Индекс MUC при ЯК также можно считать статистически значимым предиктором эндоскопической активности ЯК (AUC 0,977, 95% ДИ 0,932–1,000; $p<0,001$). При пороговом значении 6,2, предложенном авторами индекса, чувствительность составила 88,9%, специфичность – 87,5%, PPV – 96,0%, NPV – 70,0%. При анализе пороговых значений наибольшей чувствительности и специфичности соответствовал порог 5,18, при котором чувствительность составила 96,3%, специфичность – 87,5%, PPV – 96,3%, NPV – 70,0% (см. табл. 3). При пороговом значении 5,18 MUC повышен у 34 (97%) пациентов с обострением ЯК, выше порога 6,2 – у 31 (89%).

При БК также рассчитана диагностическая ценность изучаемых показателей (рис. 8). ТКС можно считать статисти-

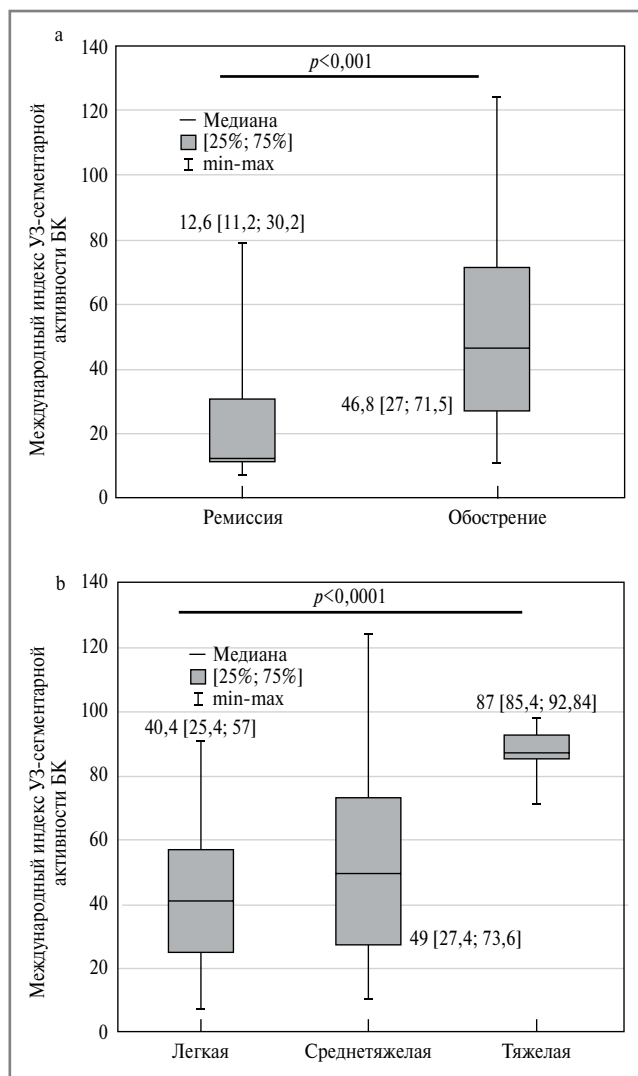


Рис. 5. Значение Международного индекса УЗ-сегментарной активности кишечного воспаления IBUS-SAS в зависимости: *a* – от стадии, *b* – активности БК.

Fig. 5. International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score depending: *a* – on the stage; *b* – activity of CD.

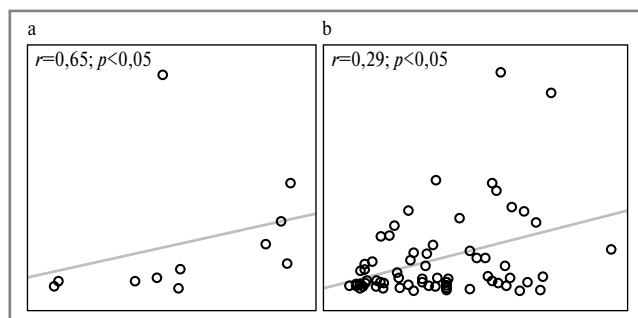


Рис. 6. Корреляционные связи значения Международного индекса УЗ-сегментарной активности кишечного воспаления при БК с уровнем: *a* – фекального кальпротектина; *b* – СРБ в крови.

Fig. 6. Correlations of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score: *a* – in CD with the level of fecal calprotectin; *b* – the level of C-reactive protein in the blood.

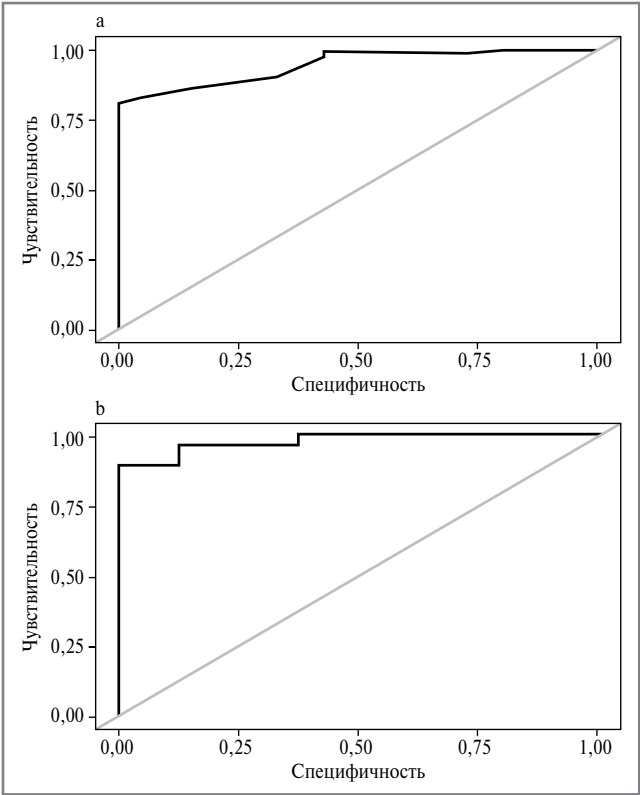


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность прогнозирования эндоскопической активности ЯК для разграничения обострения и ремиссии: *a* – УЗ-ТКС (AUC 0,945; 95% ДИ 0,904–0,986; $p<0,001$); *b* – индекса Миланских УЗ-критериев MUC (AUC 0,977; 95% ДИ 0,932–1,000; $p<0,001$).

Fig. 7. ROC curve characterizing the discriminatory ability of the ultrasound thickness of the intestinal wall the ability to predict the endoscopic activity of UC to differentiate between exacerbation and remission: *a* – ultrasound bowel wall thickness (AUC 0.945; 95% CI 0.904–0.986; $p<0.001$); *b* – the Milan ultrasound criteria score (AUC 0.977; 95% CI 0.932–1.000; $p<0.001$).

чески значимым предиктором эндоскопической активности БК для разграничения ремиссии и обострения (AUC 0,919, 95% ДИ 0,854–0,984; $p<0,001$). При пороговом значении 3 мм чувствительность составила 87,0%, специфичность – 71,4%, PPV – 92,2%, NPV – 58,8%. Индекс IBUS-SAS также стал статистически значимым предиктором эндоскопической активности для разграничения обострения и ремиссии БК (AUC 0,950; 95% ДИ 0,900–1,000; $p<0,001$). При пороговом значении 37,5 чувствительность составила 92,6%, специфичность – 61,5%, PPV – 62,5%, NPV – 92,3%. При анализе пороговых значений наибольшей чувствительности и специфичности соответствовал порог 45,2: чувствительность составила 92,6%, специфичность – 87,2%, PPV – 83,3%, NPV – 94,4% (табл. 4).

Обсуждение

УЗИ кишечника – неинвазивный воспроизводимый инструмент диагностики и мониторинга ВЗК [10]. Основной УЗ-критерий для оценки воспаления при ВЗК – ТКС [11, 12]. В нашем исследовании ТКС статистически значимо повышена при обострении ЯК (5,91 [4,87; 6,95] мм) по сравнению с ремиссией заболевания (2,9 [2; 3,1] мм; $p=0,005$). При этом отмечались статистически значимые

Таблица 3. Анализ дискриминационной способности индекса Миланских УЗ-критериев при ЯК, %
Table 3. Analysis of the discriminatory ability of the Milan ultrasound criteria score in UC, %

Порог	Se	Sp	PPV	NPV
9,00	59,3	100,0	100,0	42,1
7,04	88,9	100,0	100,0	72,7
6,20	88,9	87,5	96,0	70,0
5,18	96,3	87,5	96,3	87,5
4,76	96,3	62,5	89,7	83,3
4,62	100,0	62,5	90,0	100,0

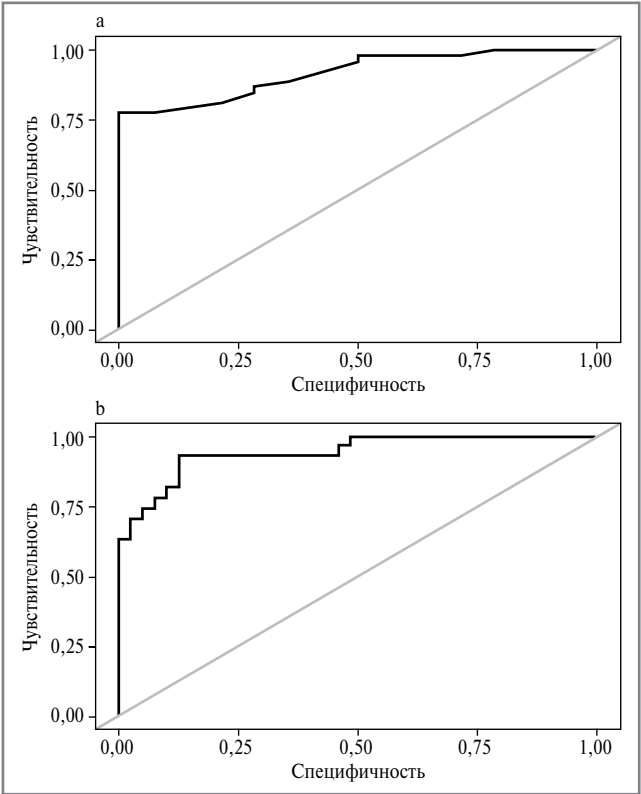


Рис. 8. ROC-кривая, характеризующая возможность прогнозирования эндоскопической активности БК для разграничения обострения и ремиссии: *a* – дискриминационная способность ТКС при БК (AUC 0,919; 95% ДИ 0,854–0,984; $p<0,001$); *b* – международный индекс УЗ-сегментарной активности кишечного воспаления IBUS-SAS (AUC 0,940; 95% ДИ 0,875–1,000; $p<0,001$).

Fig. 8. ROC curve characterizing: *a* – the discriminatory ability the ability to predict the endoscopic activity of CD to differentiate between exacerbation and remission: of the bowel wall thickness in CD (AUC 0.919; 95% CI 0.854–0.984, $p<0.001$); *b* – International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (AUC 0.940; 95% CI 0.875–1.000; $p<0.001$).

различия в зависимости от выраженности активности заболевания и ТКС. Это согласуется с литературными данными, где описаны корреляции ТКС с клинической активностью заболевания, СРБ, результатами эндоскопии [7].

Таблица 4. Анализ дискриминационной способности Международного индекса УЗ сегментарной активности кишечного воспаления при БК, %**Table 4. Analysis of the discriminatory ability of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score in CD, %**

Порог	Se	Sp	PPV	NPV
65,00	63,0	100,0	100,0	79,6
61,20	63,0	97,4	94,4	79,2
57,00	70,4	97,4	95,0	82,6
50,52	77,8	89,7	84,0	85,4
47,20	81,5	87,2	81,5	87,2
45,20	92,6	87,2	83,3	94,4
37,50	92,6	61,5	62,5	92,3
29,40	92,6	56,4	59,5	91,7
25,00	100,0	51,3	58,7	100,0

В двух случаях у пациентов с ремиссией ЯК определено УКС более 3 мм (3,1 и 3,4 мм) в области сигмовидной кишки. Следует отметить, что, согласно недавнему экспертному консенсусу, толщина стенки сигмовидной кишки в стадию ремиссии может быть до 4 мм за счет выраженности мышечного слоя, при этом другие УЗ-критерии активности должны отсутствовать [13]. Анализ диагностической ценности ТКС для разграничения обострения и ремиссии заболевания в нашем исследовании показал, что толщина стенки более 3 мм – чувствительный показатель (чувствительность – 90,5%, специфичность – 70,6%, PPV – 93,8%, NPV – 60,0%). По литературным данным УКС более 3 мм свидетельствует о воспалении с чувствительностью 89% и специфичностью 96% [10].

У 32 (97%) пациентов с обострением ЯК обнаружено усиление кровотока в стенке ободочной кишки, у пациентов в ремиссию патологическая васкуляризация не наблюдалась. По литературным данным оценка васкуляризации в некоторых случаях не считается надежной из-за особенностей телосложения пациента или технических факторов и может давать погрешность при обнаружении доплеровского сигнала в утолщенной кишке при активном воспалении [14].

Исследование подтверждает, что показатель ТКС или усиление кровотока по отдельности не могут быть надежными параметрами оценки активности ЯК. М. Аллоса и соавт. в 2018 г. разработали индекс MUC для оценки активности ЯК, в расчет которого включили ТКС и наличие кровотока при доплерографии. Значение MUC > 6,2, по данным авторов, может служить критерием активности ЯК [8]. В нашей работе у 31 (89%) пациентов при обострении MUC > 6,2 чувствительность составила 88,9%, специфичность – 87,5%. Анализ пороговых значений показал, что наибольшей диагностической ценностью обладал порог 5,18, при котором чувствительность составила 96,3%, специфичность – 87,5%, выше данного порога индекс MUC был у 34 (97%) пациентов с обострением ЯК. Колумбийские ученые также предложили изменить пороговое значение этого индекса: 4,025 (Se 77%, Sp 70%), который, по их мнению, можно считать лучшей точкой отсечения для различения активности и ремиссии [15]. Также мы выявили различия индекса MUC в зависимости от выраженности обострения: при тяжелой активности значение MUC выше,

чем при средней ($p > 0,05$) и легкой ($p = 0,03$) активности. При этом индекс MUC у наших пациентов статистически значимо коррелировал с эндоскопической активностью ЯК, уровнем СРБ в крови и СОЭ, что согласуется с данными литературы [8, 15].

При обострении БК мы выявили у 63 (98%) пациентов УКС, медиана которой была статистически значимо выше, чем в ремиссию БК ($p < 0,0001$). При тяжелой атаке УКС более выражено в сравнении со среднетяжелым ($p = 0,009$) и легким ($p = 0,00008$) обострением. Согласно рекомендациям EFSUMB клиническая активность заболевания при БК коррелирует с ТКС и может быть оценена с помощью УЗИ, но корреляция слабая [11]. При этом в ремиссию БК мы выявили УКС у 6 (60%) пациентов. По литературным данным улучшение или даже нормализация ТКС с использованием иммуносупрессивной терапии занимает много времени и происходит только у небольшого процента пациентов [11]. Мы установили, что для диагностики обострения ТКС более 3 мм имеет чувствительность 87,0%, специфичность – 71,4%, PPV – 92,2%, NPV – 58,8%. Последний метаанализ, который включал 15 проспективных исследований, показал, что пороговое значение 3 мм имело чувствительность и специфичность 89 и 96% соответственно, в то время как другие пороговые значения (4 мм или более) дали чувствительность 87% и специфичность 98% [11].

У 40 (62,5%) пациентов с активной БК мы выявили воспалительный («наползающий») брыжеечный жир. Гипертрофия мезентериальной жировой ткани вокруг пораженного кишечника, по данным литературы, выявляется чаще всего (у 40–50% пациентов) и отражает клиническую и биохимическую активность заболевания [11]. У 53 (82%) пациентов с обострением БК обнаружено усиление кровотока в стенке кишки, у пациентов в ремиссию васкуляризация не наблюдалась. Использование цветного доплера полезно для оценки активности БК, однако такая оценка васкуляризации стенки кишечника полуколичественная и не всегда отражает активность [11].

Основные осложнения БК – формирование стенозов, свищей и абсцессов, которые также определяются на УЗИ [16, 17]. Мы выявили у 13 (20%) пациентов стеноз кишки, у 2 (3%) – формирование инфильтрата, у 1 (1,5%) – свища. По литературным данным чувствительность УЗИ для обнаружения свища составляет 74%, специфичность – 95%, а для обнаружения стеноза тонкой кишки – чувствительность 80% и специфичность > 90%. Эти результаты в высокой степени сопоставимы с показателями компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10].

Возможность УЗ-визуализации тонкой кишки позволяет выявить БК этой локализации [18]. Так, у двоих пациентов при УЗИ мы выявили поражение тощей кишки, что в последующем подтверждено МРТ-энтерографией. Последние рекомендации ECCO-ESGAR называют МРТ-энтерограф и УЗИ методами 1-й линии для оценки вовлеченности тонкой кишки при недавно диагностированной БК из-за их сопоставимой точности, отсутствия ионизирующего излучения и способности оценивать весь кишечник [7].

В 2021 г. экспертная группа определила 4 ключевых УЗ-параметра воспаления при БК: ТКС, дифференциация ее слоев, наличие кровотока при доплерографии и воспалительного брыжеечного жира. Эти УЗ-параметры коррелировали с клиническим индексом активности БК (CDAI) и включены в индекс IBUS-SAS с почти идеальным внутрикласовым коэффициентом корреляции ICC [0,97 (0,95–0,99; $p < 0,001$)] [9]. В нашей работе индекс IBUS-SAS статистически значимо выше показателя при ремиссии

($p=0,001$). При тяжелом обострении БК индекс IBUS-SAS выше, чем при легком ($p=0,0001$), коррелировал с эндоскопической активностью БК, уровнем фекального кальпротектина, лейкоцитов крови, СОЭ и СРБ.

В нашем исследовании при пороговом значении 37,5 индекс IBUS-SAS повышен у 40 (63%) пациентов с обострением БК. Его можно считать статистически значимым предиктором эндоскопической активности для разграничения обострения и ремиссии с чувствительностью 92,6%, специфичностью 61,5%, PPV 62,5%, NPV 92,3%. По результатам ROC-анализа для определения активной стадии мы предлагаем пороговое значение индекса 45,2, при котором чувствительность составила 92,6%, специфичность – 87,2%, PPV – 83,3%, NPV – 94,4%, что позволяет повысить специфичность. Литературные данные при этом противоречивы. По результатам работы K. Nagarajan и соавт. показатель IBUS-SAS более 37,5 выявил площадь под кривой 0,96 (95% ДИ 0,92–0,99) с чувствительностью 94% и специфичностью 91% для прогнозирования эндоскопической активности БК [19]. По данным других авторов значения IBUS-SAS не отличались между пациентами с активным или неактивным эндоскопическим заболеванием ($p=0,15$; 0,57 соответственно), имея плохую точность для корреляции с эндоскопической активностью илеита [14].

Заключение

В эпоху STRIDE-II, когда анализ эффективности терапии смещен с оценки заживления только слизистой оболочки на достижение трансмурального заживления, УЗИ кишечника считается информативным инструментом оценки активности воспаления всей кишечной стенки. При этом такое исследование неинвазивно, безопасно, широкодоступно и недорого, что обуславливает возможность его использования для контроля терапии пациентов с ВЗК. УЗ-индексы MUC и IBUS-SAS для оценки активности ЯК и БК, как количественные параметры, позволяют объективно оценить активность воспаления в кишечной стенке, коррелируя с лабораторной и эндоскопической активностью. Использование этих индексов повышает точность и воспроизводимость результатов УЗИ, при этом перспективны дальнейшие исследования с целью уточнения их пороговых значений для диагностики обострения заболевания.

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 за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан «Научно-техническое развитие Республики Татарстан».

Funding source. The work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan “Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan”.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (протокол №3 от 18.03.2025). 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 (Kazan State Medical University, Minutes No. 3 dated 18.03.2025). 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.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Миннемуллину Булату Мансуровичу за разработку сайта калькулятора Миланских ультразвуковых критериев.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Bulat Mansurovich Minnemullin for developing the Milan ultrasound criteria calculator website.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ДИ – доверительный интервал
МРТ – магнитно-резонансная томография
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТКС – толщина кишечной стенки
УЗ – ультразвуковой
УЗИ – ультразвуковое исследование
УКС – утолщение кишечной стенки
ЯК – язвенный колит

IBUS-SAS (International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score) – Международный индекс ультразвуковой сегментарной активности кишечного воспаления
MUC (Milan ultrasound criteria) – индекс Миланских ультразвуковых критериев
NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность
PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность
Se – чувствительность
Sp – специфичность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 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
3. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 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
4. Ломкина Е.Ю., Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г. Роль уточняющих эндоскопических методик в определении степени активности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;225(5):43-50 [Lomakina EYu, Budzinskaya AA, Belousova EA, Tereschenko SG. The role of clarifying endoscopic techniques in determining the degree of activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;225(5):43-50 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-225-5-43-50
5. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound – Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Short version). *Ultraschall in Med*. 2017;38(3):1-15. DOI:10.1055/s-0042-115853
6. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
7. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-84. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy114
8. Allocca M, Filippi E, Costantino A, et al. Milan ultrasound criteria are accurate in assessing disease activity in ulcerative colitis: external validation. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):438-42. DOI:10.1177/2050640620980203
9. Novak KL, Nylund K, Maaser C. Expert Consensus on Optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(4):609-16. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa216
10. Krugliak CN, St-Pierre J, Kellar A, Rubin DT. Clinical Application of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(2):31-40. DOI:10.1007/s11894-024-00915-x
11. Maconi G, Nylund K, Ripolles T, et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):304-17. DOI:10.1055/s-0043-125329
12. Синельникова Е.В., Столова Э.Н., Синецкая А.В., Крашенинникова Н.В. Возможности трансбdomинального ультразвукового сканирования при воспалительных заболеваниях кишечника. *Визуализация в медицине*. 2023;5(2):25-31 [Sinelnikova EV, Stolova EN, Sinititsyna AV, Krashenninnikova NV. Value of transabdominal bowel ultrasonography in inflammatory diseases. *Visualization in medicine*. 2023;5(2):25-31 (in Russian)]. EDN: GGTVWA
13. Ilvemark J, Hansen T, Goodsall TM, et al. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. *J Crohns Colitis*. 2022;16(4):554-80. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab173
14. Freitas M, de Castro FD, Macedo SV, et al. Ultrasonographic scores for ileal Crohn's disease assessment: Better, worse or the same as contrast-enhanced ultrasound? *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):252. DOI:10.1186/s12876-022-02326-6
15. Parra Izquierdo LV, Vargas M, Frias-Ordoñez J. Experience with the use of intestinal ultrasound and application of the Milan Ultrasound Criteria in Colombian patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2024;18:834. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0530
16. Dong J, Wang H, Zhao J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2014;24(1):26-33. DOI:10.1007/s00330-013-2973-0
17. Самсонова Т.В., Орлова Л.П. Роль ультразвукового исследования в диагностике осложнений болезни Крона тонкой кишки. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;5S:155a [Samsonova TV, Orlova LP. The role of ultrasound examination in the diagnosis of complications of Crohn's disease of the small intestine. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;5S:155a (in Russian)]. EDN: VPLBYH
18. Stenczel ND, Purcarea MR, Tribus LC, Oniga GH. The role of the intestinal ultrasound in Crohn's disease diagnosis and monitoring. *J Med Life*. 2021;14(3):310-5. DOI:10.25122/jml-2021-0067
19. Nagarajan KV, Yelsangikar A, Nagar A, Bhat N. External validation of Intestinal Ultrasound score: IBUS-SAS with clinical (CDAI), biomarkers and endoscopic scoring system (SES-CD). *J Crohns Colitis*. 2024;18:517-8. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0329

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2025

Метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа

А.Н. Сасунова¹, А.А. Гончаров¹, С.В. Морозов^{1,2✉}, В.И. Пилипенко¹, В.А. Исаков¹

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить распространенность различных степеней стеатоза и стадий фиброза печени (ФБП) при метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени (МАСБП) в связи с наличием нарушений углеводного обмена, таких как предиабет и сахарный диабет 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 4101 пациента. Степени стеатоза и стадии ФБП оценивали с помощью вибрационно-контролируемой транзитной эластографии печени с оценкой контролируемого параметра угасания ультразвукового сигнала. В зависимости от наличия и типа нарушений углеводного обмена пациенты с МАСБП распределены в группы: без предиабета и СД 2 (группа 1), с предиабетом (группа 2) и с СД 2 (группа 3).

Результаты. Доля пациентов с тяжелым стеатозом (степени S3) оказалась ниже в группе 1 (61,9%), в то время как между группами 2 и 3 различий по этому показателю не выявлено (74,3% против 76,7%; $p=0,5$). Доля пациентов с умеренным или тяжелым ФБП (стадии F2–F4) ниже в группе 1 (24,1%), с достоверными отличиями также между группами 2 и 3 (34,0% против 45,4%; $p=0,004$). Метаболически ассоциированный стеатогепатит выявлен у сопоставимого числа пациентов в группах 2 и 3 (33,9% против 35,4%; $p=0,7$), но в группе 1 частота его выявления ниже (26,7% против 33,9% и 35,4%; $p=0,02$ и $p<0,001$ соответственно).

Заключение. Нарушения углеводного обмена тесно связаны с прогрессирующим стеатозом и ФБП у пациентов с МАСБП. При этом нет отличий в тяжести стеатоза печени в группах больных МАСБП с предиабетом и СД 2, однако при СД 2 распространенность выраженного/тяжелого ФБП наибольшая среди всех исследованных групп пациентов.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, фиброз печени, стеатоз печени

Для цитирования: Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(8):689–695. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203339

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени (МАСБП) – широко распространенное хроническое заболевание печени [1]. МАСБП и нарушения углеводного обмена, такие как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) – заболевания с общим патогенезом. В их основе лежит синдром инсулинорезистентности и висцеральное ожирение [2, 3]. МАСБП принято рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома [4]. У пациентов с СД 2 чаще, чем у здоровых людей, развивается стеатоз печени, а также

наблюдается более высокий уровень печеночных трансаминаз [2]. По некоторым данным МАСБП встречается у 55,5–68,8% пациентов с СД 2 [5, 6]. Данные о распространенности МАСБП среди лиц с НТГ и НГН (далее НТГ и НГН рассматриваются вместе под термином «предиабет») в научной литературе не представлены.

Широкая распространенность МАСБП (38%), предиабета (14,9%) и СД 2 (9,3%) [7–9], возможность синергически увеличивать риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10–13] и смертности от всех причин [12] диктуют потребность в подробном исследовании взаимосвязи этих заболеваний.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Морозов Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: morosoffsv@mail.ru

Сасунова Армида Нисановна – врач-эндокринолог ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Гончаров Алексей Александрович – мл. науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

✉ **Sergey V. Morozov.** E-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058

Armida N. Sasunova. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Alexey A. Goncharov. ORCID: 0000-0002-8099-8602

Vladimir I. Pilipenko. ORCID: 0000-0001-5632-1880

Vasily A. Isakov. ORCID: 0000-0002-4417-8076

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

Armida N. Sasunova¹, Alexey A. Goncharov¹, Sergey V. Morozov^{1,2✉}, Vladimir I. Pilipenko¹, Vasily A. Isakov¹

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to identify the prevalence of steatosis degrees and stages of liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in connection with the presence of carbohydrate metabolism disorders, such as prediabetes and type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. Retrospective database search (4101 records) was performed. Vibration-controlled transient liver elastography with controlled attenuation parameter module was used for the assessment of liver steatosis and fibrosis. Based on the presence of carbohydrate metabolism disorders, subjects with MASLD were allocated to one of the following groups: MASLD without prediabetes or DM (group 1), MASLD with prediabetes (group 2) and MASLD with DM (group 3).

Results. Proportion of patients with severe liver steatosis (S3) was lowest in the group 1 (61.9%), while no difference was found between groups 2 and 3 (74.3% vs 76.7%; $p=0.5$). Moderate-to-severe liver fibrosis (stages F2–F4) was less widespread in the group 1 (24.1%); significant difference by this parameter was also revealed between groups 2 and 3 (34.0% vs 45.4%; $p=0.004$). Proportion of patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis was similar in groups 2 and 3 (33.9% vs 35.4%; $p=0.7$), but was lower in the group 1 (26.7% vs 33.9% and 35.4%; $p=0.02$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion. Carbohydrate metabolism disorders are closely associated with progressive steatosis and liver fibrosis in patients with MASLD. No differences in the severity of liver steatosis was found between groups with prediabetes and T2DM, however, in T2DM, the prevalence of advanced/severe liver fibrosis was highest among all studied groups.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, liver fibrosis, liver steatosis

For citation: Sasunova AN, Goncharov AA, Morozov SV, Pilipenko VI, Isakov VA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(8):689–695. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203339

Цель исследования – выявление распространенности степеней стеатоза и стадий фиброза печени (ФБП) при МАСБП в связи с нарушениями углеводного обмена, таких как предиабет и СД 2.

Материалы и методы

Материалом анализа послужили данные обследования 4101 пациента ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», полученные в период с июля 2021 г. по февраль 2025 г. До включения в исследование все пациенты дали информированное согласие на участие в нем. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола №5 от 15.06.2021) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и ее последующими поправками.

Основные критерии включения: желание пациента участвовать в исследовании (подписанная форма добровольного информированного согласия), подтвержденный диагноз МАСБП [1]. В исследование включали больных обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет.

Основные критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании, выраженное в любой форме в любой момент проведения клинического исследования, беременность или кормление грудью, эффективная бариатрическая операция в течение 5 лет до включения в исследование, сахарный диабет 1-го типа, злоупотребление алкоголем в настоящее время или в недавнем прошлом (менее 5 лет до включения в исследование) – для мужчин злоупотребление определялось по данным опросника AUDIT, другие острые и хронические заболевания печени, прием препаратов, которые могут вызывать стеатоз/стеатогепатит, включая, но не ограничиваясь кортикостероидами, амиодароном, тамоксифеном и метотрексатом, любые клинически значимые иммунологические, эндокринные (за исключением предиабета и СД 2), гематологические, желудочно-кишечные, неврологические, опухолевые или психиатрические заболевания (рис. 1).

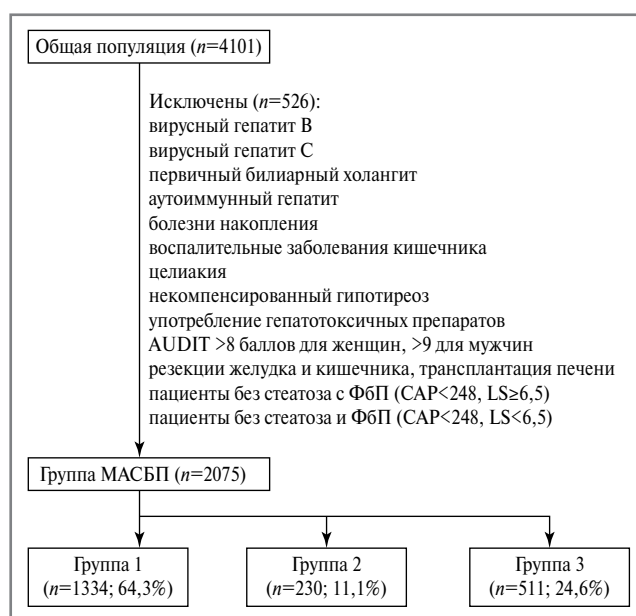


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов в исследование.

Fig. 1. Algorithm for selecting patients for the study.

МАСБП диагностирована на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, показателей контролируемого параметра угасания ультразвукового сигнала Controlled attenuation parameter (CAP) ≥ 248 дБ/м, уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) < 35 Ед/л. Метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, уровня АЛТ ≥ 35 Ед/л на протяжении как минимум 6 мес. Из исследования исключали пациентов с диагностированными хроническими заболеваниями

печени и другими заболеваниями и состояниями, которые могут способствовать развитию стеатоза и ФБП (см. рис. 1).

Диагнозы СД 2, предиабета устанавливали на основании критериев, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения (1999–2013 гг.) [14]. Диагноз СД 2 устанавливали на основании результатов измерения глюкозы плазмы венозной крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, и/или глюкозы венозной крови через 2 ч в ходе перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или глюкозы плазмы при случайном обследовании $\geq 11,1$ ммоль/л, и/или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$, или при указании на прием сахароснижающих препаратов. Диагноз НТГ устанавливали на основании результатов измерения глюкозы плазмы венозной крови натощак $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы венозной крови через 2 ч в ходе перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Диагноз НГН устанавливали на основании результатов измерения глюкозы плазмы венозной крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л и глюкозы венозной крови через 2 ч в ходе перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы $< 7,8$ ммоль/л. Диагноз предиабета включал НТГ и НГН. В зависимости от наличия и типа нарушений углеводного обмена больных МАСБП отнесли к одной из следующих групп.

Группу 1 ($n=1334$) составили пациенты с МАСБП, без предиабета и СД 2, без заболеваний печени другой этиологии. Группу 2 ($n=230$) – пациенты с МАСБП и предиабетом без заболеваний печени другой этиологии. Группу 3 ($n=511$) – пациенты с МАСБП и СД 2 без заболеваний печени другой этиологии.

Степень стеатоза и стадии ФБП оценивали при помощи вибрационно-контролируемой транзientной эластографии печени [Vibration controlled transient elastography – VCTE (Fibroscan®, EchoSens, Франция)], которую выполняли пациентам натощак по стандартному протоколу, а также в соответствии с рекомендациями производителя при помощи аппарата FibroScan 530 и с помощью которой исследовалась эластичность печени (Liver stiffness– LS) и CAP [15]. Степени стеатоза по CAP определены как S1 (248–267 дБ/м); S2 (268–279 дБ/м); S3 (≥ 280 дБ/м) [16]. Стадии ФБП определены как F0 ($< 6,5$ кПа); F1 (6,5–7,19 кПа); F2 (7,2–9,59 кПа); F3 (9,6–14,59 кПа); F4 ($> 14,6$ кПа) [17]. Диагноз МАСБП устанавливали на основании классификации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [1].

Биохимические показатели в сыворотке крови [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, активность АЛТ и аспартатаминотрансферазы, креатинин, глюкоза крови натощак, HbA_{1c} и т.д.] определяли на биохимическом анализаторе KONELAB Prime 60i (ThermoScientific, Финляндия).

Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле $ИРИ \times ГПН / 22,5$, где ИРИ – базальное значение иммунореактивного инсулина, мкЕд/мл; ГПН – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л [18].

Определение состава тела (содержание жировой, тощей массы, подкожно-жировой клетчатки, общей жидкости) проводили с использованием мультиточестного анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея) методом биоимпедансометрии.

Статистические методы. Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием непараметрического теста Шапиро–Уилка, большинство данных продемонстрировало ненормальное распределение значений, поэтому принято решение об использовании подходов непараметрической статистики. Парная статистика

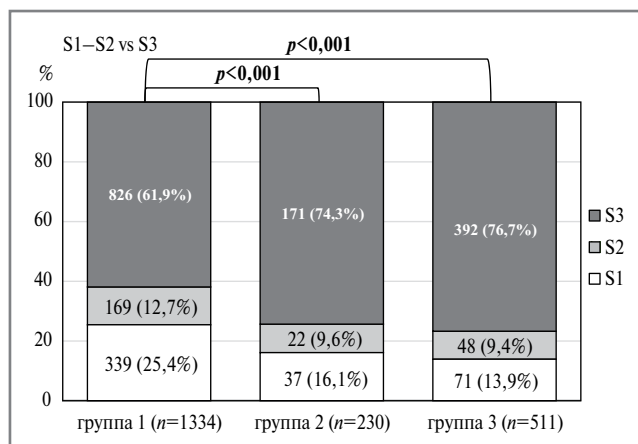


Рис. 2. Частота выявления различной выраженности стеатоза печени в исследованных группах пациентов.

Fig. 2. Prevalence of various severity of liver steatosis in the study groups of patients.

рассчитывалась при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Взаимосвязи между качественными признаками (как, например, взаимосвязь между наличием СД 2 или предиабета и МАСГ, между достижением целевых значений HbA_{1c} на фоне приема гипогликемической терапии – ГГТ и выраженностью фиброза печени, а также оценка различий по частоте использования ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в группах) оценивали при помощи критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для всех показателей рассчитаны медианные значения, первый и третий квартили (Me [Q_1 ; Q_3]). Обработку и анализ статистических данных проводили при помощи Statistica13.0 (StatSoftInc., США), MS Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты

Среди всех пациентов с МАСБП у 11,1% выявлен предиабет, у 24,6% – СД 2. В исследуемых группах больных МАСБП частота выявления тяжелой степени стеатоза (S3) выше в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 (рис. 2). При этом отличий в частоте обнаружения тяжелого стеатоза между группами 2 и 3 не было (см. рис. 2). Доля пациентов с умеренным или тяжелым ФБП (стадии F2–F4) ниже в группе 1 (24,1%), с достоверными отличиями также между группами 2 и 3 (34,0% против 45,4%; $p=0,004$); рис. 3. МАСГ диагностирован у сопоставимого числа пациентов в группах 2 и 3 (33,9% против 35,4%; $p=0,7$), но в группе 1 частота его выявления ниже (26,7% против 33,9% и 35,4%; $p=0,02$ и $p<0,001$ соответственно); рис. 4.

Возраст больных МАСБП с СД 2 в среднем выше в сравнении с группами 1 и 2. Группа больных МАСБП без нарушений углеводного обмена (группа 1) отличалась меньшими значениями изучаемых антропометрических показателей и параметров состава тела по сравнению с другими группами. Помимо возрастных различий, между группами 2 и 3 отличия выявлены лишь по соотношению длины окружности талии к длине окружности бедер (табл. 1).

У пациентов без нарушений углеводного обмена (группа 1) выявлены более высокие значения ОХС и липопротеинов низкой плотности в сравнении с группами 2 и 3 (табл. 2). Это может быть обусловлено тем, что в группах 2 и 3 частота приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы выше: 11,2% в группе 1, 22,2% в группе 2 и 34,6% в группе 3; $p<0,001$ для всех сравнений соответственно. Группы срав-

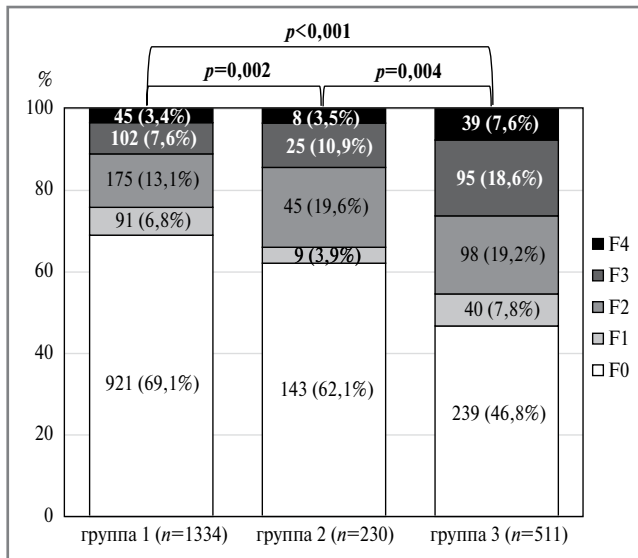


Рис. 3. Частота выявления различных стадий ФБП в исследованных группах пациентов.

Fig. 3. Prevalence of various stages of liver fibrosis in the study groups of patients.

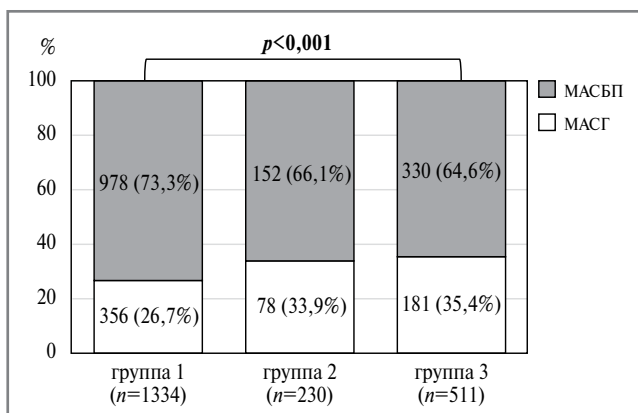


Рис. 4. Частота выявления стеатогепатита в исследованных группах пациентов.

Fig. 4. Prevalence of steatohepatitis in the study groups of patients.

нения не отличались по всем анализируемым биохимическим показателям функции печени (табл. 3).

Только 329 (64,4%) пациентов с СД 2 принимали ГГТ, из них 264 пациента ($n=80,2\%$) получали препараты группы бигуанидов, 59 (17,9%) – препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), 100 (30,4%) – препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (Sodium-Glucose Cotransporter 2 – SGLT2), 48 (14,6%) – препараты сульфонилмочевины, 57 (17,3%) – препараты группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4, 26 (7,9%) пациентов – инсулин. Среди тех, кто принимал ГГТ, 265 (80,5%) пациентов достигли целевых значений HbA_{1c} . Частота выявления выраженного или тяжелого ФБП (стадии F2–F4) между группами пациентов, достигших и не достигших целевых значений HbA_{1c} , не различалась (48,3% против 42,2%; $p=0,4$). Однако в группе 1 частота выявления стеатоза степени S3 ниже (72,5% против 85,9%; $p=0,03$).

Таблица 1. Сравнение данных антропометрии, биоимпедансометрии в исследованных группах пациентов

Table 1. Comparison of anthropometry and bioelectrical impedance analysis data in the study groups of patients

Показатель	Группа 1 ($n=1334$) Me [Q_1 ; Q_3]	Группа 2 ($n=230$) Me [Q_1 ; Q_3]	Группа 3 ($n=511$) Me [Q_1 ; Q_3]
Возраст, лет	54 [43–62]	56 [48–63]†	60 [53–67]***
Масса тела, кг	96 [83–113]	100 [90–118]†††	100 [88–118]
ИМТ, кг/м ²	34,2 [30,5–39,2]	37,4 [33,1–42,2]†††	36,5 [32,1–42,6]
Длина окружности талии, см	100 [92,3–110]	107 [99–117,3]†	108 [100,3–116]
Длина окружности бедер, см	112 [105–119]	115 [108–120]†	113 [105,3–122]
Соотношение длины окружности талии к длине окружности бедер	0,91 [0,85–0,97]	0,92 [0,87–1,01]†	0,96 [0,9–1,02]*
Общая вода, л	37,7 [33,5–45,0]	39,8 [35,3–49,2]†	39,8 [34,5–46,7]
Жировая масса, кг	38,7 [30,8–49,8]	46,8 [37,1–56,0]†	44,4 [34,5–56,5]
Тощая масса, кг	48,4 [43,1–57,6]	51,1 [45,4–63,1]†	51,0 [44,3–59,9]
Масса скелетных мышц, кг	28,4 [25,0–34,2]	30,3 [26,6–37,5]†	30,2 [25,6–35,5]
Процент жировой массы, %	43,4 [37,8–49,5]	47,4 [42,4–50,3]†	45,8 [40,1–51,0]
Область жира внутренних органов, см ²	198,2 [156,9–239,7]	232,1 [183,4–259,9]†	221,3 [176,5–252,1]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. Сравнение производится между группами 2 и 3 (*), группами 1 и 2 (†). * $0,05 < p \leq 0,001$; ** $0,001 < p \leq 0,0001$; *** $p < 0,0001$; † $0,05 < p \leq 0,001$; †† $0,001 < p \leq 0,0001$; ††† $p < 0,0001$.

Обсуждение

Наше исследование – первое в России, в котором взаимосвязь МАСБП, предиабета, а также СД 2 изучена на большом материале с использованием эталонного метода исследования стеатоза и ФБП – вибрационно-контролируемой эластографии печени с оценкой контролируемого параметра угасания ультразвукового сигнала.

На данный момент в литературе широко представлены данные о совместном течении МАСБП и СД 2. В проспективном исследовании долгосрочных исходов показано, что МАСБП увеличивает риски развития сердечно-сосудистых событий, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, предиабета и СД 2. При этом у пациентов с МАСБП и прогрессирующим заболеванием печени риски развития СД 2 выше по сравнению с пациентами с менее тяжелым

Таблица 2. Сравнение показателей углеводного и липидного обмена в исследованных группах пациентов
Table 2. Comparison of carbohydrate and lipid metabolism in the study groups of patients

Показатель	Группа 1 (n=1334) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 2 (n=230) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 3 (n=511) Me [Q ₁ ; Q ₃]
НbA _{1с} , %	5,5 [5,3–5,8]	5,9 [5,6–6,1]†††	6,5 [6–7,3]***
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4 [5,0–5,8]	6,1 [5,5–6,4]†††	6,8 [5,9–8,2]***
Инсулин, мкМЕ/мл	10,5 [7,1–15,5]	13,3 [9,9–18,6]†††	12,2 [8,1–19,7]
НОМА-IR	2,4 [1,7–3,7]	3,7 [2,7–4,9]†††	3,8 [2,4–6,2]
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,7–6,4]	5,2 [4,5–6,3]†	4,9 [3,9–5,9]**
ЛПНП, ммоль/л	3,6 [3,0–4,3]	3,4 [2,9–4,2]†	3,1 [2,3–4,0]**
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1–1,5]	1,3 [1,1–1,5]	1,2 [1,0–1,4]
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1–2,0]	1,6 [1,3–2,3]††	1,7 [1,2–2,2]

Примечание. Сравнение производится между группами 2 и 3 (*), группами 1 и 2 (†), ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности; *0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ***p<0,0001; †0,05<p≤0,001; ††0,001<p≤0,0001; †††p<0,0001

течением МАСБ [19, 20]. С другой стороны, сочетание МАСБП и СД 2 связано с ухудшением течения последнего: отсутствием компенсации СД 2 и увеличением потребности в инсулинотерапии, увеличением риска микрососудистых осложнений, в частности диабетической нефропатии, общей и сердечно-сосудистой смертности [21–25]. Аналогичные результаты опубликованы и в отношении МАСБП и предиабета. При сочетании течения этих заболеваний увеличивался риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, также сочетание предиабета и стеатоза печени [диагностирован по индексу стеатоза печени (Fatty liver index – FLI)] было связано с большим риском развития СД 2, нежели у пациентов без стеатоза [26–28]. При этом СД 2 в большей степени, чем предиабет, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности при МАСБП [29].

В нашей работе не обнаружено отличий в частоте выявления тяжелой степени стеатоза печени S3 (см. рис. 2) и МАСГ (см. рис. 4) между группами предиабета и СД 2 (см. рис. 2). Единственным признаком зависимости тяжести заболевания печени от типа нарушений углеводного обмена, который мы выявили, была большая частота выраженных/тяжелых стадий ФБП (F2–F4) в группе МАСБП с предиабетом и СД 2 по сравнению с группой пациентов без этих заболеваний (рис. 3). В литературе также обнаружена связь между СД 2 и тяжелым ФБП при МАСБП, повышенный риск ФБП, печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы при МАСБП в сочетании с СД 2 [30, 31]. Длительность анамнеза СД 2 ассоциирована с тяжестью ФБП у пациентов с СД 2 [32]. При этом терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и пиоглитазоном прерождает прогрессирование ФБП [32].

Таблица 3. Сравнение показателей функции печени, эластографии печени в исследованных группах пациентов
Table 3. Comparison of liver function and liver elastography parameters in the study groups of patients

Показатель	Группа 1 (n=1334) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 2 (n=230) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 3 (n=511) Me [Q ₁ ; Q ₃]
АЛТ, Ед/л	26,0 [18,4–37,0]	26,9 [19,8–43,1]	27,0 [19,0–45,0]
АСТ, Ед/л	23,6 [19,4–30,3]	24,5 [19,6–30,5]	24,6 [19,9–33,0]
ЩФ, Ед/л	69,8 [57,9–84,3]	70,7 [60,8–87,7]	72,6 [61,3–88,4]
γГТП, Ед/л	27,8 [20,1–44,2]	29,2 [20,9–41,6]	29,4 [21,7–44,5]
LS, кПа	5,5 [4,6–7,0]	5,9 [4,8–7,9]†	6,7 [5,3–9,7]**
САР, дБ/м	291 [267–321]	310 [278–334]††	313 [282–344]*

Примечание. Сравнение производится между группой 2 и группой 3 (*), группой 1 и 2 (†). АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, γГТП – γ-глутамилтранспептидаза; *0,05<p≤0,001; **0,001<p≤0,0001; ***p<0,0001; †0,05<p≤0,001; ††0,001<p≤0,0001; †††p<0,0001.

Медикаментозная терапия, назначаемая по поводу СД 2, может оказывать благоприятное действие на течение МАСБП. Систематические обзоры подтверждают положительный эффект антидиабетической терапии на течение МАСБП, в том числе в отношении снижения печеночных трансаминаз, степени стеатоза, плотности печени и замедления прогрессирования ФБП [33]. Применение пиоглитазона у пациентов с МАСГ способствовало частичной редукции ФБП [34]. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что применение аГПП-1 приводит к относительному снижению степени стеатоза печени, измеренной при помощи магнитно-резонансной томографии [35, 36]. Кроме того, применение аГПП-1 при СД 2 связано со снижением риска гепатоцеллюлярной карциномы и декомпенсации цирроза печени, в том числе риска кровотечения из варикозных вен и печеночной энцефалопатии [37]. Применение ингибиторов SGLT2 у пациентов с МАСБП значительно снизило уровни печеночных трансаминаз, протонную плотность фракции жира печени, измеренную при помощи магнитно-резонансной томографии, а также величину САР и LS [38, 39]. Рассмотренные противодиабетические препараты не только улучшают гликемический контроль, но и способствуют уменьшению выраженности стеатоза печени, уровня печеночных трансаминаз, а в некоторых исследованиях показывают потенциал в борьбе с ФБП [40]. В связи с тем, что в нашем исследовании ГГТ принимали 64,4% пациентов с СД 2, из которых 80,2% достигли целевых значений НbA_{1с}, возникает вопрос о влиянии терапии СД 2 на показатели печени у пациентов. Отличий в частоте выявления тяжелых стадий ФБП F2–F4 между подгруппой достигших и подгруппой не достигших целевых значений НbA_{1с} не обнаружено.

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что нарушения углеводного обмена тесно связаны с тяжелым стеатозом и выраженным/тяжелым ФБП у больных МАСБП. Влияние заболеваний взаимно, так как ФБП в исходе

МАСБП может ухудшать течение предиабета и СД, и наоборот: недостаточная компенсация нарушений углеводного обмена может ухудшать течение МАСБП.

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

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

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

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансировании Российского научного фонда (грант № 19-76-30014-П).

Funding source. The study was funded by the Russian Science Foundation (Grant No. 19-76-30014-P).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола, протокол №5 от 15.06.2021). 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 (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Minutes No. 5, 15.06.2021). 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.

Список сокращений

аГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ГГТ – гипогликемическая терапия
МАСБП – метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени
МАСГ – метаболически ассоциированный стеатогепатит
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОХС – общий холестерин
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ФбП – фиброз печени
CAP (Controlled attenuation parameter) – контролируемый параметр угасания ультразвукового сигнала
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
LS (Liver stiffness) – эластичность печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
2. Maldonado-Rojas ADC, Zuarth-Vázquez JM, Uribe M, et al. Insulin resistance and Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Pathways of action of hypoglycemic agents. *Ann Hepatol.* 2024;29(2):101182. DOI:10.1016/j.aohep.2023.101182
3. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and non-alcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1139-44. DOI:10.2337/dc10-2229
4. Аметов А.С., Амикишиева К.А., Гурьева И.В. Ведение пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: взгляд эндокринолога. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024;13(2):35-46 [Ametov AS, Amikishieva KA, Gurieva IV. Management of patients with metabolic-associated fatty liver disease: an endocrinologist's view. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2024;13(2):35-46 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2024-13-2-35-46
5. Qi X, Li J, Caussy C, et al. Epidemiology, screening, and co-management of type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology.* 2024. DOI:10.1097/HEP.0000000000000913
6. Godoy-Matos AF, Valério CM, Silva Júnior WS, et al. 2024 UPDATE: the Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):23. DOI:10.1186/s13098-024-01259-2
7. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31(Suppl):S32-50. DOI:10.3350/cmh.2024.0431
8. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(7):1388-94. DOI:10.2337/dc22-2376
9. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. DOI:10.1016/j.diabetes.2019.107843
10. Yuan F, Fang D, Xu H, et al. One-hour post-load glucose is associated with biopsy-proven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in obese individuals. *Diabetes Metab.* 2025;51(1):101588. DOI:10.1016/j.diabet.2024.101588
11. Han E, Lee BW, Kang ES, et al. Mortality in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A nationwide population-based cohort study. *Metabolism.* 2024;152:155789. DOI:10.1016/j.metabol.2024.155789
12. Mezzacappa C. Co-occurring MASLD and Diabetes Is Associated With Increased Incidence of Cardiovascular Events and Mortality. *Gastroenterology.* 2024;167(4):812-3. DOI:10.1053/j.gastro.2024.04.021
13. Matsubayashi Y, Fujihara K, Khin L, et al. Association of changes in the type 2 diabetes and MASLD/related SLD status with risk of developing cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(4):2035-43. DOI:10.1111/dom.16196
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12507
15. Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни

- печени: клинико-инструментальное парное исследование. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):764-70 [Sasunova AN, Goncharov AA, Gapparova KM, Isakov VA. The relationship between diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a clinical and instrumental paired study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):764-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202810
16. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
 17. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.033
 18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2023. 11-й выпуск [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov ALu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Moscow, 2023. Iss. 11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
 19. Chan KE, Ong EYH, Chung CH, et al. Longitudinal Outcomes Associated With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Meta-analysis of 129 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(3):488-98.e14. DOI:10.1016/j.cgh.2023.09.018
 20. Cuthbertson DJ, Koskinen J, Brown E, et al. Fatty liver index predicts incident risk of prediabetes, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med*. 2021;53(1):1256-64. DOI:10.1080/07853890.2021.1956685
 21. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6
 22. Shao J, Zhou M, Xie X, Lan Sh. Association between fatty liver disease and risk of microvascular complications in Type-2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2025;41(3):902-9. DOI:10.12669/pjms.41.3.11362
 23. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1567-73. DOI:10.1038/ajg.2010.18
 24. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ*. 2024;384:e076388. DOI:10.1136/bmj-2023-076388
 25. Ebert T, Widman L, Stenvinkel P, Hagström H. Increased risk for microvascular outcomes in NAFLD-A nationwide, population-based cohort study. *J Intern Med*. 2023;294(2):216-27. DOI:10.1111/joim.13673
 26. Song QR, Liu SL, Bi YG, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Cardiovascular Outcomes in Subjects With Prediabetes and Diabetes: A Prospective Community-Based Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:889597. DOI:10.3389/fcvm.2022.889597
 27. Choi W, Park M, Park S, et al. Combined impact of prediabetes and hepatic steatosis on cardiometabolic outcomes in young adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):422. DOI:10.1186/s12933-024-02516-4
 28. Arias-Fernández M, Fresneda S, Abbate M, et al. Fatty Liver Disease in Patients with Prediabetes and Overweight or Obesity. *Metabolites*. 2023;13(4):531. DOI:10.3390/metabo13040531
 29. Ng CH, Chan KE, Chin YH, et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):565-74. DOI:10.3350/cmh.2022.0096
 30. Alfadda AA, Alqutub AN, Sherbeeni SM, et al. Predictors of liver fibrosis progression in cohort of type 2 diabetes mellitus patients with MASLD. *J Diabetes Complications*. 2025;39(2):108910. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2024.108910
 31. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(9):829-36. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00157-7
 32. Martínez-Sánchez FD, Corredor-Nassar MJ, Feria-Agudelo SM. Factors Associated With Advanced Liver Fibrosis in a Population With Type 2 Diabetes: A Multicentric Study in Mexico City. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(4):102536. DOI:10.1016/j.jceh.2025.102536
 33. Isaacs SD, Farrelly FV, Brennan PN. Role of anti-diabetic medications in the management of MASLD. *Frontline Gastroenterology*. 2025;16(3):239-49. DOI:10.1136/flgastro-2024-102856
 34. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.9607
 35. Guo W, Tian W, Lin L, Xu X. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;170:108487. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108487
 36. Flint A, Andersen G, Hockings P, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(9):1150-61. DOI:10.1111/apt.16608
 37. Passos PRC, Filho VOC, Noronha MM, et al. Influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on hepatic events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025;40(1):67-77. DOI:10.1111/jgh.16752
 38. Wei Q, Xu X, Guo L, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:635556. DOI:10.3389/fendo.2021.635556
 39. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2023;37(8):108558. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2023.108558
 40. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322572

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2025

Клинические портреты пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями (по данным Северо-Западного центра лечения пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями)

И.Г. Бакулин, Е.А. Семенова✉, Е.Б. Авалуева, А.Г. Шостка, А.Ю. Ефремова

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

Аннотация

Цель. Представить промежуточные результаты работы специализированного Регистра глютен-ассоциированных заболеваний (ГАЗ), созданного при Северо-Западном центре лечения ГАЗ на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Материалы и методы. С ноября 2022 по январь 2024 г. на базе Северо-Западного центра лечения ГАЗ обследованы 120 пациентов, из которых 60 человек имели критерии, удовлетворяющие требованиям Регистра ГАЗ, и расценивались как пациенты с непереносимостью глютена или генетической предрасположенностью к таковой.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $35,4 \pm 12$ лет с преобладанием женщин – 56,7%. В структуре нозологических форм ГАЗ у пациентов чаще встречался диагноз «целиакия» (55%). У 23 пациентов первичный диагноз «целиакия» пересмотрен ввиду отсутствия критериев заболевания из-за ошибочной трактовки результатов и недостаточного обследования. Гастроинтестинальная симптоматика наблюдалась у 74,2%, внекишечные проявления – у 85,5% больных. Среди пациентов, включенных в Регистр ГАЗ, 31 (51,7%) человек уже соблюдал безглютеновую диету более 3 мес, однако у 29 больных при этом сохранялись разнообразные клинические проявления. Отмечена коморбидность непереносимости глютена с функциональными заболеваниями панкреатобилиарной системы (41,7%) и хроническим гастритом (33,3%).

Заключение. Таким образом, дальнейшая работа Регистра ГАЗ позволяет получить новые данные о течении, прогнозе ГАЗ, усовершенствовать диагностический алгоритм отдельных форм непереносимости глютена с формированием плана диспансерного наблюдения и варианта элиминационного протокола, что повлияет на улучшение качества оказания медицинской помощи и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: регистр, непереносимость глютена, глютен-ассоциированные заболевания, целиакия, мониторинг, безглютеновая диета

Для цитирования: Бакулин И.Г., Семенова Е.А., Авалуева Е.Б., Шостка А.Г., Ефремова А.Ю. Клинические портреты пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями (по данным Северо-Западного центра лечения пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями). Терапевтический архив. 2025;97(8):696–703. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203362

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В условиях цифровизации здравоохранения и активного внедрения технологий на основе искусственного интеллекта в клиническую медицину важными объектами являются не только медицинские карты, но и инструменты, позволяющие осуществлять динамическое наблюдение за больными. Результат данного процесса – переход от бумажных носителей информации к крупным электронным базам данных для хранения и анализа больших объемов датасетов, а также создания и успешного функционирования регистров в различных областях медицины. Основой регистра является электронная база данных, которая позволяет собирать, фиксировать и анализировать информацию по определенному признаку в области биомедицинской информатики, клини-

ческих исследований, общественного здравоохранения, эпидемиологии и доказательной медицины [1]. В зависимости от признака, определяющего включение данных в регистр, выделяют регистры лекарственных средств и клинические. Клинические регистры пациентов – это организованные системы, использующие методы наблюдательных исследований для сбора и анализа унифицированных данных о группе пациентов, объединенных определенным заболеванием, нарушением, болезненным состоянием или подвергшихся определенному воздействию, которые решают научные и клинические задачи практического здравоохранения. В этом заключается прогностическое значение ведения регистров как цифровой основы для принятия эффективных врачебных решений в будущем [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Семенова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. E-mail: kynardy@yandex.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Шостка Анастасия Георгиевна – врач-стажер отделения терапии №2

Ефремова Анастасия Юрьевна – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

✉ Elena A. Semenova. E-mail: kynardy@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-2556

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

Elena B. Avalueva. ORCID: 0000-0001-6011-0998

Anastasia G. Shostka. ORCID: 0009-0002-5572-7410

Anastasia Yu. Efremova. ORCID: 0009-0009-5991-3086

Clinical portraits of patients with gluten-associated diseases (according to the North-West Center for the Treatment of Patients with Gluten-Associated Diseases)

Igor G. Bakulin, Elena A. Semenova[✉], Elena B. Avalueva, Anastasia G. Shostka, Anastasia Yu. Efremova

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

Abstract

Aim. To present the interim results of the work of the specialized Register of gluten-associated disorders, created at the North-West Center for the Treatment of Gluten-Associated Disorders (NWCT GAD) on the basis of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S.M. Ryss, the Mechnikov North-Western State Medical University.

Materials and methods. From November 2022 to January 2024, 120 patients were examined on the basis of the NWCT GAD, of which 60 patients met the requirements of the Register and were regarded as patients with gluten intolerance or a genetic predisposition to it.

Results. The average age of patients was 35.4±12 years, women predominated – 56.7%. In the structure of nosological forms of GAD, the diagnosis of “celiac disease” was more common (55%). In 23 patients, the primary diagnosis of celiac disease was revised due to the lack of criteria for the disease due to erroneous interpretation of the results and insufficient examination. Gastrointestinal symptoms were observed in 74.2%, extraintestinal manifestations – in 85.5% of patients. Among the patients included in the Register, 31 (51.7%) person had already followed a gluten-free diet for more than 3 months, but in 29 persons various clinical manifestations were observed. There was comorbidity of gluten intolerance with functional diseases of the pancreatobiliary system (41.7%) and chronic gastritis (33.3%).

Conclusion. Thus, further work of the Register allows us to obtain new data on the course and prognosis of GAD, improve the diagnostic algorithm for certain forms of gluten intolerance with the formation of an observation plan and a version of the elimination protocol, which will affect the improvement of the quality of medical care and the quality of patients' life.

Keywords: register, gluten intolerance, gluten-associated diseases, celiac disease, monitoring, gluten-free diet

For citation: Bakulin IG, Semenova EA, Avalueva EB, Shostka AG, Efremova AY. Clinical portraits of patients with gluten-associated diseases (according to the North-West Center for the Treatment of Patients with Gluten-Associated Diseases). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):696–703. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203362

Исторические этапы внедрения системы регистра хорошо отражены на примере системы обязательного учета и пожизненного наблюдения за онкологическими больными, существующей в Российской Федерации с 1953 г. и преобразованной в 1996 г. в Государственный раковый регистр. Самым масштабным по числу больных и подключенных пользователей среди стран Европы является Российский федеральный регистр больных сахарным диабетом (СД) [3]. Структура уровней современных регистров включает федеральные, региональные проекты, а также регистры на базах лечебно-профилактических учреждений. Самым простым вариантом сбора информации являются регистры пациентских организаций, которые содержат персональные, контактные данные, демографические характеристики и диагнозы пациентов. Среди федеральных проектов важную роль играют регистры с редкими заболеваниями, такие как регистр по орфанным патологиям и государственная программа «7 нозологий» [4, 5]. По дизайну регистры могут представлять собой проспективные наблюдательные когортные исследования, ретроспективные исследования или формироваться с учетом как новых пациентов, так и архивных материалов.

Несмотря на то что большое внимание исследователей и врачей привлекают наблюдательные исследования, в том числе и создание массивов данных с возможностью мониторинга пациентов, крупномасштабных проектов по разработке регистра таких заболеваний, как целиакия и глютен-ассоциированные заболевания – ГАЗ (аллергия на пшеницу, астма пекаря и зависимость от потребления пшеницы анафилаксия, вызванная физическими упражнениями), в настоящий момент нет, а региональные и местные внутрибольничные/внутрицентровые регистры исчисляются единицами. Примерами могут служить локальные базы данных крупных медицинских организаций, таких как ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (г. Москва) и ФГБОУ ВО НГМУ (г. Новосибирск) [6].

Представляется, что внедрение в клиническую практику регистра больных с ГАЗ как организованной системы сбора и анализа однородных данных с использованием методов наблюдательного исследования позволит провести

оценку заданных исходов в популяции с различными вариантами непереносимости глютена и не только получить новые научно-клинические представления, но и выявить факторы, определяющие улучшение прогноза заболевания [7, 8].

Все сказанное послужило поводом для формирования единого регистра ГАЗ в Северо-Западном федеральном округе РФ, позволяющего проводить масштабные исследования с сопоставлением больших массивов разносторонних данных и накопленного клинического опыта, получить новые научные фундаментальные и клинические данные и повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий у данной группы пациентов.

Цель исследования – представить промежуточные результаты работы специализированного Регистра ГАЗ, созданного при Северо-Западном центре лечения ГАЗ на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Материалы и методы

Первым шагом повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий пациентам с ГАЗ стало создание в ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного центра лечения (СЗЦЛ) ГАЗ в октябре 2022 г. Целью создания центра являлось не только проведение лечебно-диагностической работы, но и организация мониторинга с привлечением современных цифровых технологий, а также проведение научных исследований. Второй этап включал создание при участии компании Aston Health «Регистра пациентов с диагнозом целиакия» (Регистр), который в дальнейшем расширился и к настоящему моменту включает пациентов с различными видами непереносимости глютена. Основная цель ведения данного Регистра заключается в оптимизации и планировании медицинской помощи взрослым пациентам с ГАЗ в Северо-Западном федеральном округе России в условиях реальной клинической практики.

В период с ноября 2022 по январь 2024 г. в регистр ГАЗ включены 120 пациентов с различными гастроинтестинальными и внекишечными жалобами, клинические данные которых требовали исключения патологии, ассоциированной с непереносимостью глютена. Перед включением пациентов в Регистр оценивались результаты следующих видов обследования: серологическое исследование крови на антитела (АТ) к тканевой трансглутаминазе иммуноглобулина (Ig)А и IgG, АТ к эндомизию IgА и IgG, дезамидированным пептидам глиадина IgА и IgG, АТ к глиадину IgА и IgG, морфометрия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с оценкой по Marsh–Oberhuber, генетическое исследование на наличие генетической предрасположенности к целиакии (HLA-DQ-2/7/8). В процессе скрининга у 1/2 обследованных не выявлено критериев, удовлетворяющих требованиям Регистра, в связи с чем 19,1% пациентов направлены в центр воспалительных заболеваний кишечника, а 30,9% маршрутизированы к гастроэнтерологу по месту жительства с такими диагнозами, как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диспепсия, функциональная диарея, хронический гастрит, неопределенный колит. Таким образом, на текущий момент в Регистре состоят 60 человек, имеющих критерии различных вариантов непереносимости глютена или генетический риск развития целиакии. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,2 (рис. 1, а). Средний возраст пациентов – $35,4 \pm 12$ лет (рис. 1, б).

В рамках первичного визита всем пациентам предлагалось заполнить следующие опросники для объективизации клинических данных: Hospital Anxiety and Depression Scale, краткий опросник слабости, Gastrointestinal Symptom Rating Scale, краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни. Для возможности мониторинга приверженности и эффективности соблюдения безглютеновой диеты (БГД) проводили диетологическое консультирование с разъяснением необходимости и правил соблюдения БГД. Учитывая частые отклонения в нутритивном статусе у больных с ГАЗ, проводилась фиксация исходных антропометрических параметров (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ).

Детальная оценка возрастных особенностей показала, что большую часть составляют пациенты молодого – 46 (76,7%) человек – и среднего возраста – 11 (18,3%) человек, что соответствует срокам манифестации глютеносенсибилизации взрослого типа (рис. 2). Следует отметить, что 3 (5%) человека относились к возрастной группе «Пожилой возраст» согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

Основная часть пациентов, состоящих в Регистре, являются жителями Санкт-Петербурга – 44 (73,3%) человека, Ленинградской области – 12 (20%) человек, 4 (6,7%) человека направлены из других городов РФ.

Результаты

Согласно критериям включения Регистр включает пациентов с такими диагнозами, как целиакия, нецелиакиальная чувствительность к глютену (НЦЧГ), аллергия на пшеницу, генетическая предрасположенность к целиакии, нарушение толерантности к глютену неуточненное. Верификация диагноза «целиакия» проводилась по совокупности клинических, серологических, гистоморфологических и генетических критериев согласно Всероссийскому консенсусу по лечению больных целиакией 2016 г. [9].

В случае положительного эффекта от элиминационной диеты и признаков непереносимости глютена при повтор-

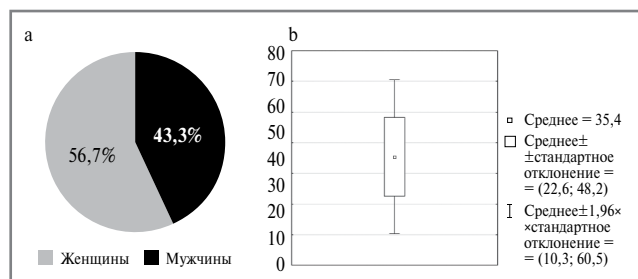


Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в Регистр: а – по полу; б – по возрасту.

Fig. 1. Distribution of patients included in the Register: а – by gender; б – by age.

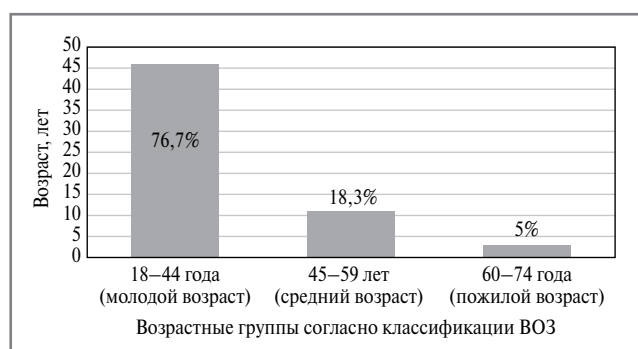


Рис. 2. Распределение пациентов Регистра по возрастным группам.

Fig. 2. Distribution of Register patients by age groups.

ном введении полноценного глютеносодержащего рациона согласно двухступенчатому протоколу, разработанному экспертами по расстройствам, связанным с глютеносенсибилизацией (2014 г.), пациенты рассматривались как имеющие НЦЧГ [10]. Все пациенты из данной группы оказались позитивны по антителам к глиадину IgA.

Наличие у пациентов только гаплотипов DQ-2, 8, 7 без клинических признаков глютеносенсибилизации и при отсутствии других маркеров целиакии расценивалось как генетическая предрасположенность к целиакии. Появление клинической симптоматики на фоне глютеносодержащего рациона в отсутствие данных, позволяющих определить конкретный вариант непереносимости глютена, расценивалось как неуточненный вариант непереносимости глютена. Такие пациенты получали рекомендации по дообследованию для проведения повторной критериальной оценки диагноза на последующих визитах в СЗЦЛ ГАЗ.

В зависимости от сроков верификации диагноза на момент постановки на учет выделены пациенты с уже установленной ранее целиакией (хроническое течение) или дебютном заболеванием (рис. 3). Обращает внимание, что у 23 (37%) пациентов, направленных в центр, первичный диагноз «целиакия» изменен ввиду отсутствия критериев заболевания из-за ошибочной трактовки результатов диагностических тестов и недостаточного обследования, а у 2 пациентов непереносимость глютена и наследственная предрасположенность к целиакии исключены. Еще 20 человек из обследованных пациентов с подозрением или установленным диагнозом «целиакия» расценены как пациенты с генетической предрасположенностью к цели-

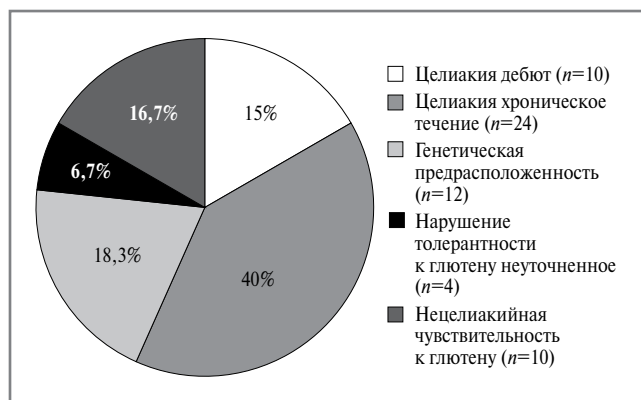


Рис. 3. Нозологическая структура ГАЗ у пациентов, включенных в Регистр.

Fig. 3. Nosological structure of gluten-associated diseases (GAD) in patients included in the Register.

акии, НЦЧГ или как с неуточненной непереносимостью глютена. Важно отметить, что 7 пациентов этой группы наблюдались по поводу целиакии по месту жительства в течение нескольких лет, среди которых 4 получали строгую элиминационную диету.

Известно, что клиническое течение целиакии включает в себя несколько форм заболевания в зависимости от выраженности симптомов и их сочетания с лабораторно-инструментальными данными. Так, среди 34 больных целиакией из Регистра клинические проявления наблюдались у 29 (85,3%) пациентов, включая атипичный вариант – у 4 человек и типичный – у 25, латентное течение выявлено у 4 (11,8%) больных, признаки потенциальной формы определялись у 1 (2,9%) человека.

Одним из элементов функционала Регистра является составление портрета пациента с ГАЗ с учетом следующих показателей: половозрастные особенности, вариант генетической предрасположенности, антропометрические данные, кишечные и внекишечные симптомы, ассоциированные и сопутствующие заболевания. Наличие целиакии сопряжено с облигатным носительством определенных генетических маркеров – гаплотипов молекул основного комплекса гистосовместимости DQ-2, 7, 8 или их сочетанием. Однако наличие данных генотипов не ведет к 100% экспрессии признака, в связи с чем такие пациенты могут иметь клинические состояния, не связанные с непереносимостью глютена. Результаты генетического профиля отсутствовали у 17 (17%) человек, что не имело диагностической значимости. Анализ генетических особенностей остальных пациентов Регистра (43 человека) показал, что у большей части пациентов определялся гаплотип DQ-2 – 55,8% (24 человека), частота выявления DQ-8 и 7 в анализируемой выборке составила 13,95 и 9,3% (выявлены у 6 и 4 пациентов соответственно); у 13,95% (6 человек) определялось сочетание различных гаплотипов DQ-2/8 и 8 DQ-7/8, и у 7% (3 человека) генетического риска целиакии не выявлено.

Для ГАЗ характерны не только симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и клинические проявления, обусловленные вовлечением других систем органов за счет развития дефицитных состояний вследствие системной аутоиммунной воспалительной реакции, синдрома мальабсорбции, нарушения состояния кишечного барьера. Так, частыми гастроинтестинальными сим-

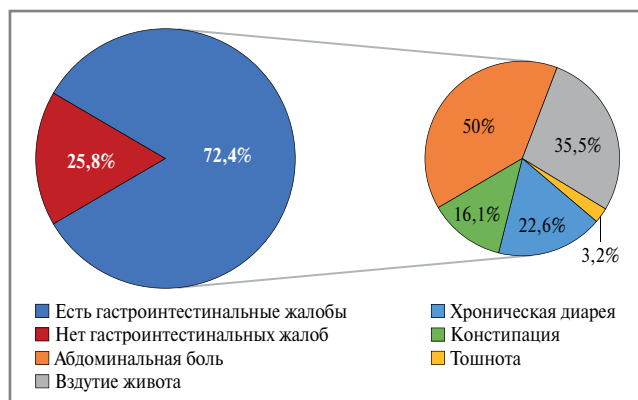


Рис. 4. Структура гастроинтестинальных жалоб у пациентов, включенных в Регистр.

Fig. 4. Structure of gastrointestinal complaints in patients included in the Register.

птомами у пациентов Регистра являлись абдоминальные боли – у 31 (50%) человека, проявления синдрома метеоризма – у 22 (35,5%) пациентов и хроническая диарея – у 14 (22,6%) больных, реже отмечались признаки констипации – 7 (16,1%) человек и тошноты – 2 (3,2%) пациента; рис. 4. У 16 человек гастроинтестинальные проявления отсутствовали, что, возможно, связано с инициацией или длительным соблюдением БГД.

Внекишечные проявления отмечались у 53 (85,5%) пациентов Регистра: преобладали кожные проявления в виде различных высыпаний, низкая масса тела или ее резкое снижение, признаки хронической усталости и немотивированной слабости – неврологические симптомы (рис. 5).

Анализ распределения гастроинтестинальных и внекишечных проявлений среди пациентов с различными диагнозами представлен на рис. 6, 7. Так, при целиакии имела место гастроинтестинальная симптоматика – в 70,6% и внекишечная – в 85,3% случаев, у пациентов с НЦЧГ частота данных проявлений составила 66,4 и 70% соответственно. Обращает на себя внимание, что среди пациентов с генетической предрасположенностью к целиакии у 66,4% отмечены жалобы со стороны ЖКТ, а у 91,7% – внекишечные симптомы, не имевшие прямой связи с глютенем. Все пациенты с неуточненным диагнозом отмечали гастроинтестинальные и внекишечные симптомы на фоне употребления глютена.

На момент обращения 31 (51,7%) пациент с непереносимостью глютена, включенный в Регистр, уже соблюдал БГД более 3 мес, но при этом у 29 больных сохранялась разнообразная клиническая симптоматика, среди которых 3 (10,3%) человека имели только гастроинтестинальные симптомы, 7 (24,1%) – внекишечные, а 19 (65,5%) – их сочетание.

При оценке ИМТ у большей части пациентов – 42 (70%) – данный показатель сохранялся в пределах референсных значений от 18,5 до 25 кг/м² (среднее значение – 21,22±3,9 кг/м²), в то время как у 11 (18,3%) пациентов выявлено снижение, а у 7 (11,6%) – повышение ИМТ, что указывает на наличие различных метаболических фенотипов, требующих постоянного мониторинга рациона и контроля массы тела.

Данные по сочетанным, в том числе ассоциированным с целиакией заболеваниям, представлены в табл. 1. Среди патологий, информация о связи которых с целиа-

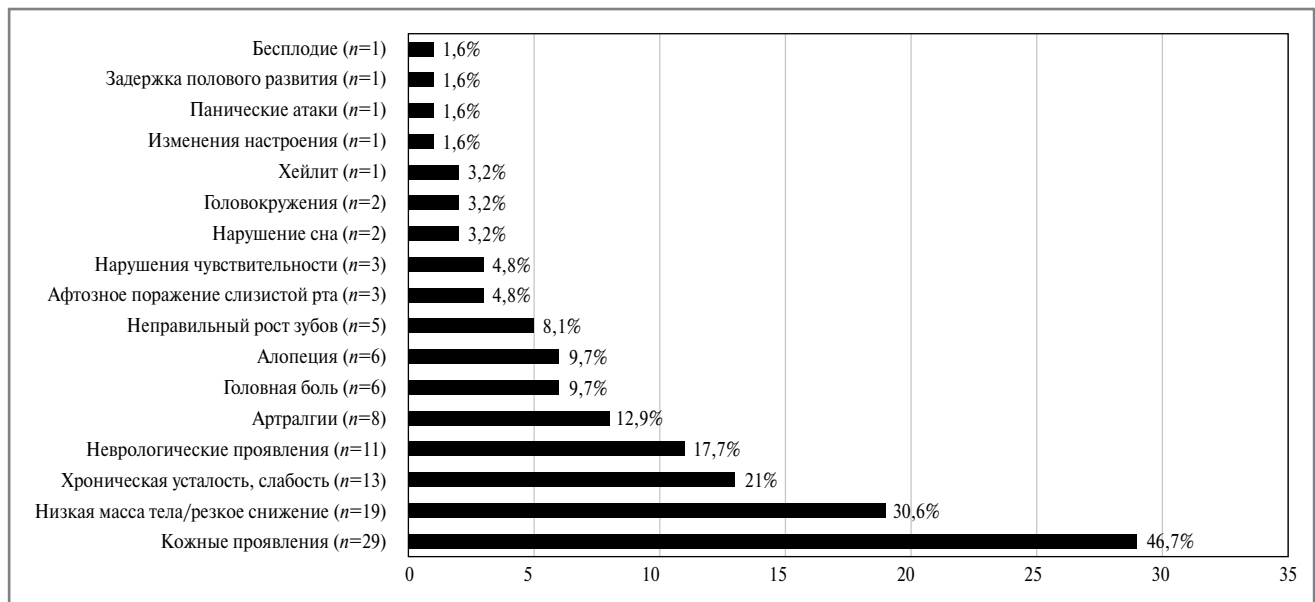


Рис. 5. Структура внекишечных проявлений у пациентов, включенных в Регистр.

Fig. 5. Structure of extraintestinal manifestations in patients included in the Register.

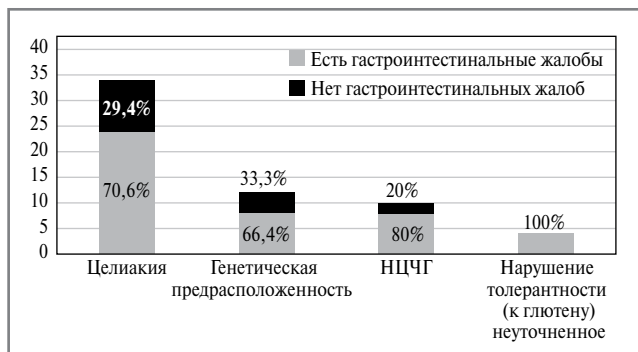


Рис. 6. Распределение пациентов Регистра в зависимости от варианта ГАЗ и наличия гастроинтестинальных жалоб.

Fig. 6. Distribution of Registry patients depending on the presence of the GAD variant and the presence of gastrointestinal complaints.

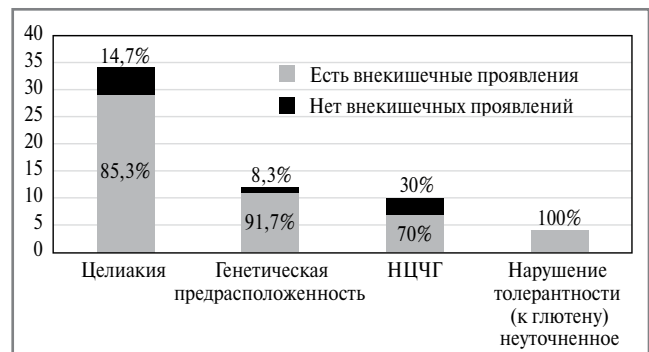


Рис. 7. Распределение пациентов Регистра в зависимости от варианта ГАЗ и наличия внекишечных проявлений.

Fig. 7. Distribution of Registry patients depending on the type of GAD and the presence of extraintestinal manifestations.

кий представлена в литературе, чаще всего наблюдалась лактазная недостаточность и железодефицитная анемия. Такие заболевания, как СД 1-го типа, аутоиммунный гепатит, синдром Шегрена, мозжечковая атаксия, эпилепсия, идиопатические заболевания сердца, хромосомные аномалии, связанные с целиакией, в анализируемой группе больных не выявлены.

В раздел «Другое» вошли различные заболевания, такие как СРК, желчнокаменная болезнь, недифференцированная дисплазия соединительной ткани и др. Наиболее частой сочетанной патологией ЖКТ у обследованной когорты являлись функциональные нарушения панкреатобилиарной системы (41,7%) и хронический гастрит (33,3%). Среди заболеваний других систем и органов следует отметить вегетососудистую дистонию, гипертоническую болезнь и бронхиальную астму, каждое из которых встречалось у 6,7% больных.

Таким образом, по предварительным результатам Северо-Западного регистра больных с ГАЗ клинический портрет пациента с непереносимостью глютена можно

охарактеризовать следующим образом: пациент молодого возраста, имеющий клинические проявления в виде абдоминального болевого синдрома, метеоризма и диарейного синдрома или их сочетания, с наличием внекишечных проявлений, чаще всего в виде различных поражений кожи, снижения массы тела и признаками общей астенизации организма.

Обсуждение

Влияние глютена на организм человека в условиях повышения квоты современных глютеносодержащих продуктов в пищевом рационе является одной из актуальных практических проблем клинической медицины. Глютен относится к растительным полипептидам, и его взаимодействие с организмом человека заслуживает особого внимания в связи с ростом распространенности ГАЗ в мировой популяции [11–13].

В СЗЦЛ ГАЗ создан Регистр, на основании которого проводится проспективное наблюдение за пациентами с непереносимостью глютена и выявленными генетически-

Таблица 1. Частота выявления сочетанной патологии у пациентов Регистра**Table 1. Frequency of detection of concomitant pathology in patients of the Register**

Заболевания, связанные с целиакией	<i>n</i>	Частота, %	Другое	<i>n</i>	Частота, %
Аутоиммунный тиреоидит	4	6,7	ГЭРБ	13	21,7
Остеопороз, остеопения	3	5	Хронический гастрит	20	33,3
Первичный билиарный холангит	1	1,7	Язвенная болезнь	4	6,7
Лактазная недостаточность	14	23,3	Функциональная диспепсия	4	6,7
Синдром Жильбера	3	5	Функциональная патология панкреатобилиарной системы (желчного пузыря и сфинктера Одди)	25	41,7
Болезнь Крона	1	1,7	НАЖБП	2	3,3
Ревматоидный артрит	1	1,7	ЖКБ	4	6,7
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани	7	11,67	СРК	6	10
Хроническая железододефицитная анемия	10	16,7	Дивертикулярная болезнь	2	3,3
Хроническая В ₁₂ -дефицитная анемия	1	1,7	Хроническая анальная трещина	2	3,3
Нарушения свертывающей системы (тромбоцитопения, гемофилия)	4	6,7	СД 2-го типа	1	1,7
Иммунодефицит неуточненный	2	3,3	Гипертоническая болезнь	4	6,7
Головные боли	1	1,7	Хроническая патология почек (пиелонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит)	2	3,3
Артриты, неуточненные	4	6,7	Бронхиальная астма	4	6,7
Герпетический дерматит	1	1,7	ВСД	4	6,7
Псориаз	1	1,7	Тревожное расстройство	3	5
Экзема	1	1,7	Другие неврологические заболевания	2	3,3
Атопический дерматит	4	6,7	Эндометриоз	2	3,3
Акне	3	5	Нарушения менструального цикла	3	5

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ВСД – вегетососудистая дистония.

ми маркерами целиакии. Следует указать, что в России до настоящего времени не проводились крупные эпидемиологические исследования, посвященные целиакии, а распространенность заболевания, полученная по результатам отдельных выборок, различна и варьирует от 1:100 до 1:250 [14]. Так, в Санкт-Петербурге, по данным Санкт-Петербургского общества больных целиакией «Эмилия», к 2019 г. насчитывалось более 5 тыс. больных с диагнозом «целиакия» и столько же – с диагнозом «непереносимость глютена» (<https://celiac.spb.ru/>). Эпидемиологические сведения о других вариантах нарушенной толерантности к глютену ограничены, что как в России, так и в других странах связано с отсутствием единых диагностических подходов. Для построения дальнейшей дорожной карты пациента с целиакией необходимо выделение групп высокого риска заболевания и облигатный скрининг пациентов из этих групп [15, 16]. Учитывая дороговизну методологии скринингового обследования, в том числе и среди групп высокого риска целиакии, массовые скрининговые исследования в России в настоящее время остаются недоступными,

хотя их проведение позволило бы выявить скрытые формы заболевания и тем самым предупредить осложненное течение целиакии. На наш взгляд, данные обстоятельства являются причиной того, что сроки верификации диагноза пролонгируются и составляют в среднем 6 лет от начала клинической симптоматики. Помимо диагностических сложностей остаются открытыми вопросы дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов с ГАЗ, регулярности наблюдений, выбора оптимальных показателей оценки эффективности элиминационной терапии, уровня приверженности лечению, а также выявления причин недостаточного ответа на БГД [15].

Внедрение единой системы учета таких больных, предполагающее сбор информации о числе пациентов, потребности в оказании и виде медицинской помощи, позволит не только охарактеризовать пациентов с ГАЗ с клинической точки зрения, но и оказать им своевременную медицинскую помощь, психологическую поддержку, улучшить качество медицинского обеспечения и, соответственно, качество жизни пациентов данного профиля.

Заключение

ГАЗ являются одной из нерешенных клинико-диагностических проблем практической медицины. Несмотря на наличие российских и зарубежных клинических рекомендаций по диагностике и ведению больных целиакией и рядом других ГАЗ, единый подход к верификации диагноза остается не до конца отработанным и имеет значимые недостатки, что обусловлено недостаточным уровнем информированности практического звена здравоохранения и качеством проведения лабораторно-инструментального обследования. В то же время правильное выделение нозологической формы ГАЗ определяет не только строгость элиминационного протокола лечения, но и дальнейший прогноз заболевания [17–19]. Второй по важности проблемой является отсутствие адекватного диспансерного наблюдения за пациентами после инициации БГД, включающего обязательный клинический, диетологический и лабораторный контроль. Данное обстоятельство ведет к неудовлетворительной комплаентности пациентов, соблюдающих БГД (от 23 до 98%), несвоевременному выявлению метаболических, дисбиотических и психологических расстройств [15, 20, 21].

Таким образом, внедрение Северо-Западного регистра ГАЗ является перспективным инструментом для объективизации эпидемиологических показателей, оценки медико-социальных и экономических параметров, получения новых данных об этиопатогенезе и клинических особенностях заболеваний, оптимизации дорожной карты и оценки приверженности пациентов диетическим рекомендациям и терапии. Внедрение данной наблюдательной цифровой платформы позволит улучшить качество оказания медицинской помощи и качество жизни пациентов, усовер-

шенствовать национальные клинические рекомендации и стандарты.

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

АТ – антитела

БГД – безглютеновая диета

ГАЗ – глютен-ассоциированные заболевания

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

НЦЧГ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Регистр – Регистр пациентов с диагнозом «целиакия»

СД – сахарный диабет

СЗЦЛ ГАЗ – Северо-Западный центр лечения глютен-ассоциированных заболеваний

СРК – синдром раздраженного кишечника

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Башлакова Е.Е., Андреев Д.А., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор). *Врач и информационные технологии*. 2018;1:33-42 [Bashlakova EE, Andreev DA, Khachanova NV, Davydovskaya MV. Registries. Types of registries. Registries of Hemophilia. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2018;1:33-42 (in Russian)].
2. Иванов А.В. Регистры как основа для сбора данных и построения доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021;1(1):10-5 [Ivanov AV. Registers as the basis for data collection and evidence building. *Real-World Data & Evidence*. 2021;1(1):10-5 (in Russian)]. DOI:10.37489/2782-3784-myrdw-3
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364
4. Регистры редких (орфанных) заболеваний. Алгоритм предоставления сведений о пациенте с редким (орфанным) заболеванием в региональный сегмент федерального регистра: метод. рекомендация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Сост. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Уткин С.А. и др. М., 2017 [Registry redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Algoritm predostavleniya svedenii o patsiente s redkim (orfannym) zabolevaniem v regionalnyi segment federalnogo registra: metod. rekomendatsii. Departament zdravookhraneniia g. Moskv. Sost. IP Vitkovskaia, NL Pechatnikova, SA Utkin et al. Moscow, 2017 (in Russian)].
5. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ Ссылка активна на 10.06.2024 [Order of the Government of the Russian Federation of 12.10.2019 No. 2406-r (as amended on 09.06.2023) "On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required to provide medical care". Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ Accessed: 10.06.2024 (in Russian)].

6. Моисеенко Е.Е., Осипенко М.Ф., Кротов С.А., и др. Первые результаты создания регистра больных целиакией в городе Новосибирске. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011;31(3):104-9 [Moiseenko EE, Osipenko MF, Krotov SA, et al. First results of creating a register of patients with celiac disease in the city of Novosibirsk. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2011;31(3):104-9 (in Russian)].
7. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014;13(14):EHC111.
8. Larsson S, Lawyer P, Garellick G, et al. Use of 13 Disease Registries in 5 Countries Demonstrates the Potential to Use Outcome Data to Improve Health Care's Value. *Health Aff*. 2012;31:220-7. DOI:10.1377/hlthaff.2011.0762
9. Парфенов А.И., Маев И.Г., Баранов А.А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; М., 2–3 марта 2016 г.). *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661-88 [Parfenov AI, Maev IG, Baranov AA, et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults (Adopted at the 42nd scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology; Moscow, March 2–3, 2016). *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661-88 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688
10. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-77. DOI:10.3390/nu7064966
11. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10(13):1-12. DOI:10.1186/1741-7015-10-13
12. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клиническая медицина*. 2018;96(2):123-8 [Livsan MA, Osipenko MF, Zayakina NV, Krolevets TS. The many faces of the problem of intolerance to gluten. *Clinical Medicine*. 2018;96(2):123-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/002321492018962123128
13. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Хавкин А.И., и др. Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 1. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):103-10 [Bakulin IG, Avalueva EB, Khavkin AI, et al. Gluten-related disorders: current concepts. Part 1. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(6):103-10 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-6-103-110
14. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Эпидемиология целиакии в мире. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):23-31 [Bykova SV, Parfenov AI, Sabelnikova EA. Global epidemiology of celiac disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):23-31 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31
15. Tye-Din JA. Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(Suppl. 1):49-63. DOI:10.1111/apt.16847
16. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. DOI:10.14309/ajg.0000000000002075
17. Miller D. Maybe It's Not the Gluten. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1717-18. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.5271
18. Croall ID, Trott N, Rej A, et al. A Population Survey of Dietary Attitudes towards Gluten. *Nutrients*. 2019;11(6):1276. DOI:10.3390/nu11061276
19. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. *Nutrients*. 2017;9(8):846. DOI:10.3390/nu9080846
20. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):436-44. DOI:10.1093/jnci/djq564
21. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):540-51. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04972.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2024

Внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики стеатоза печени у пациентов с вирусной пневмонией

Т.А. Туранкова^{✉1}, А.Ю. Бражников¹, Н.Г. Мороз¹, А.В. Мудрова¹, Д.Л. Варганова², Ч.С. Павлов^{1,3}

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

²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить возможности и значение выявления стеатоза печени во время проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки пациентам с вирусной пневмонией.

Материалы и методы. В когортное проспективное исследование включены 100 пациентов в возрасте старше 18 лет, госпитализированных с установленным диагнозом вирусной пневмонии. Для выявления значительного стеатоза печени (более 33%) по КТ использовалось несколько подходов: плотность печени – менее 40 HU, ослабление плотности печени по крайней мере на 10 HU меньше, чем у селезенки, отношение ослабления плотности печени к селезенке – менее 0,9.

Результаты. По данным КТ выделены 25 пациентов с имеющимся стеатозом печени и другими критериями метаболически ассоциированной жировой болезни печени и 74 пациента контрольной группы без признаков значительного стеатоза, 1 пациент исключен в связи со злоупотреблением алкоголем. Выявлена достоверная разница при изучении плотности печени ($31,68 \pm 10,67$ и $54,44 \pm 5,95$; $p < 0,001$), отношения уменьшения плотности печени к плотности селезенки ($0,66 \pm 0,22$ и $1,16 \pm 0,13$; $p < 0,001$), а также уменьшение плотности печени по отношению к селезенке ($16,3 \pm 10,38$ и $-7,26 \pm 6,1$; $p < 0,001$). В группе стеатоза отмечено более тяжелое течение пневмонии ($p = 0,041$). Частота ухудшения состояния по данным КТ была сопоставима в обеих группах: 19 (76,0%) и 45 (60,8%); $p = 0,169$, хотя его тяжесть была выше в группе со стеатозом ($p = 0,012$). Пациентам из группы стеатоза значительно чаще назначали биологическую (88,0 и 39,19%; $p < 0,001$) и антибактериальную терапию (68,0 и 40,54%; $p = 0,017$).

Заключение. Внедрение оценки степени стеатоза печени по данным КТ одновременно с изучением основного заболевания может стать важным диагностическим этапом, определяющим прогноз течения заболевания, а также инструментом стратификации риска у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, компьютерная томография, индекс стеатоза печени

Для цитирования: Туранкова Т.А., Бражников А.Ю., Мороз Н.Г., Мудрова А.В., Варганова Д.Л., Павлов Ч.С. Внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики стеатоза печени у пациентов с вирусной пневмонией. Терапевтический архив. 2025;97(8):704–710. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203365

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Проблема жировой болезни печени, ранее обозначаемой как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), тесно связана с метаболическими нарушениями (рис. 1) [1]. По данным метаанализа 2024 г., глобальная распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) составила примерно 30,2% [2]. Однако мировое научное сообщество подчеркивает, что фактическая распространенность остается недооцененной из-за недостаточного внимания к метаболическим нарушениям у пациентов со стеатозом печени. Учитывая это, на международной конференции в 2023 г. предложена новая номенклатура НАЖБП, или стеатотической болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, которая была принята мировым научным сообществом [3, 4]. Отмечает-

ся, что необходимо большее внимание уделять выявлению и дальнейшему наблюдению пациентов с МАЖБП на стадии стеатоза, чтобы предотвратить эволюцию до фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6].

За последние десятилетия появилось множество точных и воспроизводимых методов оценки тяжести стеатоза. Развитие неинвазивных визуализирующих технологий обеспечило возможность безопасного, быстрого и точного определения степени стеатоза во всех сегментах печени [5, 7]. Клинические рекомендации все чаще отдают им предпочтение в качестве метода выбора в клинической практике, хотя биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики [4, 8–12]. Гистологическая оценка представляет собой подсчет количества гепатоцитов в процентах, содержащих внутриклеточные липидные вакуоли. Согласно классифи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Туранкова Таисия Алексеевна – ассистент каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: turankova_t_a@staff.sechenov.ru; SPIN-код: 5631-8691

Бражников Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
SPIN-код: 5737-5472

Мороз Надежда Генриховна – врач-рентгенолог рентгенологического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉Taisiia A. Turankova. E-mail: turankova_t_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-8441-7396; SCOPUS ID: 57218197799

Alexey Iu. Brazhnikov. ORCID: 0000-0002-5587-8860; SCOPUS ID: 36941944600

Nadezhda G. Moroz. ORCID: 0009-0006-8688-7133

The introduction into clinical practice of an algorithm for the diagnosis of liver steatosis in patients with viral pneumonia

Taisiia A. Turankova^{✉1}, Alexey Iu. Brazhnikov¹, Nadezhda G. Moroz¹, Anastasiya V. Mudrova¹, Daria L. Varganova², Chavdar S. Pavlov^{1,3}

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

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

³Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the ability and significance of detecting liver steatosis during chest computed tomography (CT) in patients with viral pneumonia. **Materials and methods.** A prospective cohort study included 100 patients over the age of 18 who were hospitalized with an established diagnosis of viral pneumonia. To CT detection significant liver steatosis (more than 33%), several approaches were used: liver density less than 40 HU; decrease in liver density by at least 10 HU less than the spleen; the ratio of decrease in liver density to the spleen is less than 0.9.

Results. According to CT data 2 groups were identified: 25 patients with existing liver steatosis and metabolically associated fatty liver disease, and 74 patients of the control group without signs of significant steatosis, one patient was excluded due to alcohol abuse. There was a significant difference in the study of liver density (31.68 ± 10.67 and 54.44 ± 5.95 ; $p < 0.001$), the ratio of decrease in liver density to spleen density (0.66 ± 0.22 and 1.16 ± 0.13 ; $p < 0.001$), as well as a decrease in liver density relative to the spleen (16.30 ± 10.38 and -7.26 ± 6.10 ; $p < 0.001$). In the steatosis group, a more severe course of pneumonia was noted ($p = 0.041$). The incidence of deterioration according to CT was comparable in both groups: 19 (76%) and 45 (60.8%); $p = 0.169$, although its severity was higher in the group with steatosis ($p = 0.012$). Patients from the steatosis group were significantly more often prescribed biological (88.0 and 39.19%; $p < 0.001$) and antibacterial therapy (68.0 and 40.54%; $p = 0.017$).

Conclusion. The use of assessment of liver steatosis according to CT data simultaneously with the study of the underlying disease can become an important diagnostic step determining the prognosis of the course of the disease, as well as a tool for risk stratification in patients with metabolically associated fatty liver disease.

Keywords: liver steatosis, metabolically associated fatty liver disease, computed tomography, Hepatic Steatosis Index

For citation: Turankova TA, Brazhnikov Alu, Moroz NG, Mudrova AV, Varganova DL, Pavlov ChS. The introduction into clinical practice of an algorithm for the diagnosis of liver steatosis in patients with viral pneumonia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(8):704–710. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203365

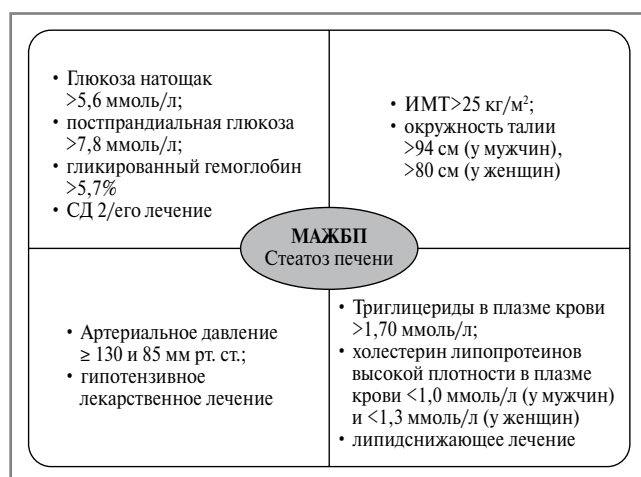


Рис. 1. Оптимизированные диагностические критерии МАЖБП, текущий термин – НАЖБП.

Fig. 1. Optimized diagnostic criteria for metabolically associated fatty liver disease, the current term is non-alcoholic fatty liver disease.

кации Е. Brunt, количество таких гепатоцитов менее 5% является нормальным, к 1-й (легкой) степени поражения относится вовлечение 5–33% гепатоцитов, ко 2-й (средней) степени тяжести – 34–66% гепатоцитов, а 3-я (тяжелая) степень соответствует объему более 66% гепатоцитов [13].

Ультразвуковое исследование брюшной полости обладает достаточно высокой точностью и является наиболее распространенным методом визуализации 1-й линии у людей с повышенным уровнем печеночных ферментов или подозрением на МАЖБП [14]. Все более широкое распространение получает метод изучения контролируемого параметра затухания (Controlled Attenuation Parameter), основанный на ослаблении величины ультразвуковой волны, которое соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн по мере их распространения через печень [15]. Существуют также методы, основанные на магнитно-резонансной томографии (MPT): магнитно-резонансная эластография (Magnetic Resonance Elastography), диффузионно-взвешенная MPT (Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging), магнитно-резонансная спектроскопия (Magnetic Resonance Spectroscopy), MPT протонной плотности жировой фракции (Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction), которые продемонстрирова-

Информация об авторах / Information about the authors

Мудрова Анастасия Васильевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Варганова Дарья Леонидовна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гастроэнтерологии ГУЗ УОКБ. SPIN-код: 3689-5602

Павлов Чавдар Савов – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ГУЗ «ММНКС им. С.П. Боткина». SPIN-код: 5052-9020

Anastasiya V. Mudrova. ORCID: 0009-0000-3536-2296

Daria L. Varganova. ORCID: 0000-0002-5745-7605; SCOPUS ID: 57196353031

Chavdar S. Pavlov. ORCID: 0000-0001-5031-9798; SCOPUS ID: 57196355076

Таблица 1. Сравнительные характеристики методов визуализации для диагностики стеатоза печени у пациентов с МАЖБП

Table 1. Comparative characteristics of imaging methods for the diagnosis of liver steatosis in patients with metabolically associated fatty liver disease

Метод	Достоинства	Недостатки	Диагностическая точность (AUROC)
УЗИ	Относительно недорогой, легкая доступность, безопасный	Результат зависит от оператора, оборудования, сопутствующих факторов (воспаление, отек, фиброз, асцит и т.д.)	0,93 ДИ (95% ДИ 0,91–0,95) для значительного стеатоза более 33%
КТ	Относительно недорогой, доступный, быстрое получение результата, простая система оценки	Ионизирующее излучение, возможно вмешивающее влияние сопутствующих факторов (накопление железа, прием амиодарона, отеки и т.д.)	0,94 ДИ (95% ДИ 0,92–0,96) для значительного стеатоза более 33%
МРТ	Прямое точное измерение, высокая чувствительность и специфичность, необходимые для проведения клинических исследований	Дорогостоящая процедура, относительно ограниченная доступность в широкой клинической практике, клаустрофобия	Диффузионно-взвешенная МРТ 0,95 (95% ДИ 0,93–0,97); магнитно-резонансная эластография 0,89 (95% ДИ 0,86–0,91); магнитно-резонансная спектроскопия 0,88 (95% ДИ 0,82–0,93)

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

ли высокие показатели AUROC (площади, ограниченной ROC-кривой) для диагностики стеатоза печени [16, 17].

Хотя МРТ протонной плотности жировой фракции представляет собой наиболее точный и воспроизводимый метод количественного определения жира в печени, компьютерная томография (КТ), обладая сопоставимой диагностической точностью, играет все более важную роль в случайном выявлении стеатоза и его начальной классификации в повседневной клинической практике (табл. 1) [18–21].

Используя обычную клиническую КТ грудной клетки и брюшной полости, можно измерять содержание жира в печени без увеличения дозы облучения и применения контраста [22]. Количественный принцип (quantitative computed tomography) для оценки жировой ткани печени заключается в определении значения ослабления рентгеновского излучения в конкретных областях интереса (ROI) в ткани печени и преобразовании его в соотношение объемов чистого жира и чистой ткани печени с помощью фантомного преобразования и формул [23]. Важно отметить, что наличие гепатита, перегрузка гликогеном, прием амиодарона, повышенное содержание железа, йодный контраст могут усиливать ослабление печени [24].

Цель исследования – изучить возможности и значение выявления стеатоза печени во время проведения КТ органов грудной клетки пациентам с вирусной пневмонией.

Материалы и методы

В когортное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №04-21 от 18.04.2021), включены 100 пациентов (40 мужчин и 60 женщин) в возрасте старше 18 лет, госпитализированных с установленным диагнозом COVID-ассоциированной пневмонии в стационар г. Москвы в период с ноября 2021 по январь 2022 г. Все пациенты после подписания формы информированного согласия заполняли анкету AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test). Так, количество баллов, набранных для женщин/мужчин, соответствовало следующим оценкам: 0–4/0–8 – относительно низкий риск возникновения проблем, связанных с

употреблением алкоголя, 5–9/9–13 – опасное употребление алкоголя, 10/14–16 – пагубное употребление алкоголя, более 11/17 баллов – риск возможной алкогольной зависимости [25]. Во время сбора анамнеза исключались возможные вторичные причины развития стеатоза печени, дополнительно оценивали избыточное потребление алкоголя (более 30 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин). У всех пациентов исследованы маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

Регистрировали массу тела, рост и лабораторные данные, такие как уровни сывороточной аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего анализа крови, полученные в день поведения КТ. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как вес (кг), деленный на возведенное в квадрат значение роста (м²).

Диагноз МАЖБП установлен на основании наличия стеатоза печени в сочетании с одним (или более) фактором кардиометаболического риска (см. рис. 1) [1].

В качестве клинического показателя для прогнозирования стеатоза печени рассчитывали индекс стеатоза печени (HSI) по формуле $HSI=8\times(АЛТ/АСТ)+ИМТ(+2-при СД\ 2,+2-для\ женщин)$. При значениях $<30,0$ HSI исключает стеатоз с чувствительностью 93,1%, при $HSI>36,0$ – выявляет его со специфичностью 92,4% [26].

Для обнаружения стеатоза печени с помощью КТ использовалось несколько подходов: плотность печени (КТ_п) – менее 40 единиц Хаунсфилда (HU), ослабление плотности печени по крайней мере на 10 HU меньше, чем у селезенки (КТ_с), отношение ослабления плотности печени к селезенке – менее 0,9 (КТ_{п/с}) [27]. Исследование проводили на мультиспиральном компьютерном томографе Canon Aquilion Prime SP (TSX-303B; Canon Medical Systems, Япония). Стандартный протокол составлен с использованием следующих параметров: скорость сканирования – 100 мм/с, воспроизводимость – $\pm 0,25$ мм, 80-рядное сканирование с толщиной среза 0,5 мм, время вращения – 0,5–0,75 с, пиковое напряжение – 120 кВп, ток в трубке – 150–250 мАс.

Врач-рентгенолог, ослепленный к результатам физического и лабораторного обследований, вручную изучал

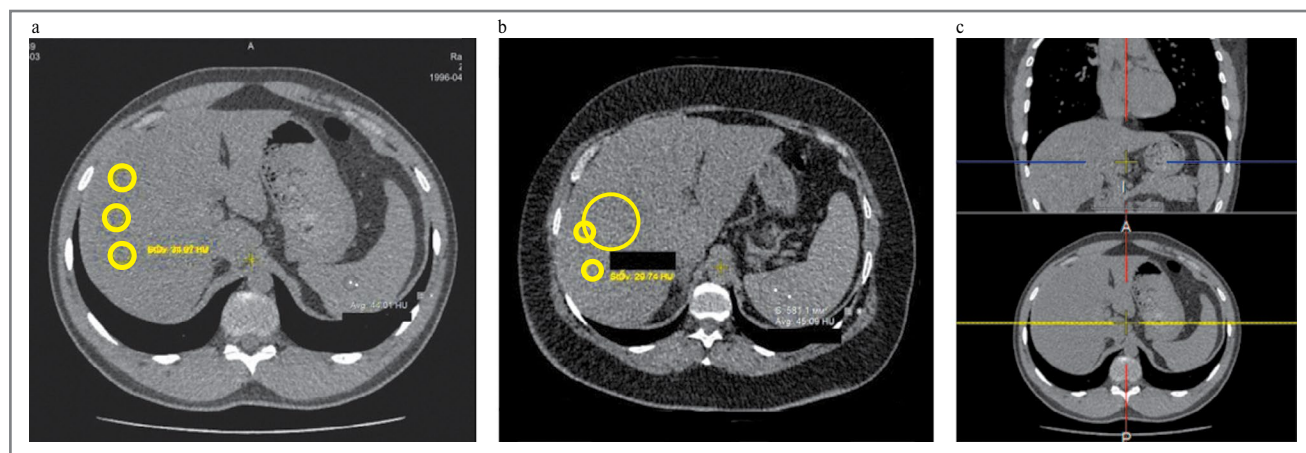


Рис. 2. Аксиальные компьютерные томограммы без контраста в печени и селезенке. Желтым кругом выделены ROI: *a* – мужчина, 25 лет, KT_n – 34 HU, KT_c – 44 HU; *b* – женщина, 56 лет, KT_n – 29 HU, KT_c – 45 HU; *c* – обзорный снимок, область печени практически полностью попадает в срез при проведении КТ органов грудной клетки.

Fig. 2. Axial computed tomograms (CT) without contrast in the liver and spleen. The areas of interest (ROI) are highlighted in a yellow circle: *a* – male, 25 years old, CT_L – 34 HU, CT_S – 44 HU; *b* – female, 56 years old, CT_L – 29 HU, CT_S – 45 HU; *c* – the liver area almost completely falls into the section during chest CT scan.

ROI площадью до 1,5 см на КТ-изображениях. Для измерения ослабления сигнала в печени и селезенке ROI были расположены таким образом, чтобы исключить макроскопические сосуды печени, желчные протоки и любые очаговые поражения печени, и находились на расстоянии не менее 5–10 мм от периферии печени. Все ROI размещены в разных местах правой доли печени между сегментами печени V, VI, VII и VIII, которые определены в соответствии с классификационной системой Куино (Couinaud classification) [28]. Ослабление плотности печени измеряли путем нахождения среднего между максимальным и минимальным полученным значением HU, показатель ослабления селезенки – посредством получения одного значения ROI в HU (рис. 2).

Для выбора статистического критерия оценки количественных переменных предварительно проведено сравнение их распределения с нормальным (отдельно для каждой из групп) с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий применен критерий Стьюдента. Если распределение параметра хотя бы в одной из групп статистически значимо отличалось от нормального, то выбирали критерий Манна–Уитни. Значения нормально распределенных переменных представлено как среднее арифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). При несоответствии распределения переменной нормальному значению переменных представлено как медиана (Me) и 25 и 75-й квартили. Для оценки статистической значимости различий значений качественных переменных применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера (если более чем в 25% ячеек ожидаемые значения были меньше 5). Для оценки связи между плотностью печени и HSI использовали регрессионный анализ с построением уравнения линейной регрессии и коэффициент корреляции Спирмена r . За уровень значимости принято $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS версии 22.

Результаты

Обследованы 100 пациентов, 1 пациент исключен из исследования в связи со злоупотреблением алкоголем (набрал 17 баллов по данным анкеты AUDIT). На основании

данных КТ о плотности печени выделено 2 группы: 25 пациентов со стеатозом печени и МАЖВП, 74 пациента контрольной группы без признаков значительного стеатоза. В группах не наблюдалось различий по полу ($p=0,586$) и возрасту ($56,84 \pm 14,93$ и $57 \pm 16,2$; $p=0,965$). Наличие в анамнезе данных об артериальной гипертензии (АГ; $p=0,525$) и сахарном диабете 2-го типа (СД 2; $p=0,069$) было сопоставимо, тогда как ожирение, определяемое как ИМТ более 30 кг/м^2 , встречалось чаще в группе стеатоза ($p<0,001$). Соответственно, у пациентов со стеатозом печени по сравнению с контрольной группой ИМТ был достоверно выше ($p<0,001$), как и окружность талии ($p<0,001$; табл. 2).

Плотность печени была ниже в группе со стеатозом, что соответствует значительному накоплению жира ($p<0,001$), тогда как плотность селезенки была сопоставимой ($47,98 \pm 3,86$ и $47,17 \pm 2,72$; $p=0,344$; рис. 3). Индексы $KT_{n/c}$ и KT_{n-c} имели достоверную разницу между группами ($p<0,001$) $0,66 (\pm 0,21)$ vs $1,15 (\pm 0,14)$ и $16,3 (\pm 10,3)$ vs $-7,26 (\pm 6,1)$ соответственно.

По критерию Колмогорова–Смирнова распределение HSI в группе стеатоза соответствует нормальному ($p=0,20$), в группе сравнения статистически значимо отклоняется от него ($p=0,011$), поэтому для сравнения выбран непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между медианными значениями статистически значимы: $40,97 (36,91-45,16)$ и $36,62 (13,92-41,22)$; $p=0,016$.

Корреляционный анализ HSI показал отрицательную связь средней силы с плотностью печени (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=-0,34$), корреляция статистически значима ($p=0,001$). Выявлена статистически значимая ($p<0,001$) отрицательная связь слабой силы HSI с критериями $KT_{n/c}$ и KT_{n-c} ($p=0,005$, $r=-0,281$ и $p=0,004$, $r=-0,288$ соответственно). Проведенный регрессионный анализ между плотностью печени и HSI с построением уравнения линейной регрессии показал статистически значимую обратную связь (коэффициент регрессии $-0,1855$; $p=0,003$). Однако нужно отметить, что точность аппроксимации невелика ($R^2=0,0849$), что говорит о том, что в данной выборке только 8,5% дисперсии HSI определяется плотностью печени.

Таблица 2. Основные характеристики сравниваемых групп
Table 2. The main characteristics of the compared groups

Параметр	Группа				p
	стеатоза (n=25)		контроля (n=74)		
Показатель	M	SD	M	SD	
Возраст, лет	56,84	14,93	57,0	16,19	0,965
ИМТ, кг/м²	32,35	5,05	27,87	5,27	<0,001
Масса тела, кг	92,84	16,66	79,23	14,43	<0,001
Рост, см	169,36	8,50	168,96	9,14	0,848
Окружность талии, см	102,84	11,79	91,05	11,95	<0,001
AUDIT	1,44	2,00	1,19	1,53	0,792
Показатель	Частота, абс. (%)	95% ДИ	Частота, абс. (%)	95% ДИ	
Женщины	11 (44,0)	24,40–65,07	28 (37,84)	26,81–49,87	0,586
Мужчины	14 (56,0)	34,93–75,60	46 (62,16)	50,13–73,19	
АГ	14 (56,0)	34,93–75,60	36 (48,65)	36,85–60,56	0,525
Ожирение	17 (68,0)	46,50–85,05	22 (29,73)	19,66–41,48	0,001
СД 2	6 (24,0)	9,36–45,13	6 (8,11)	3,03–16,82	0,069

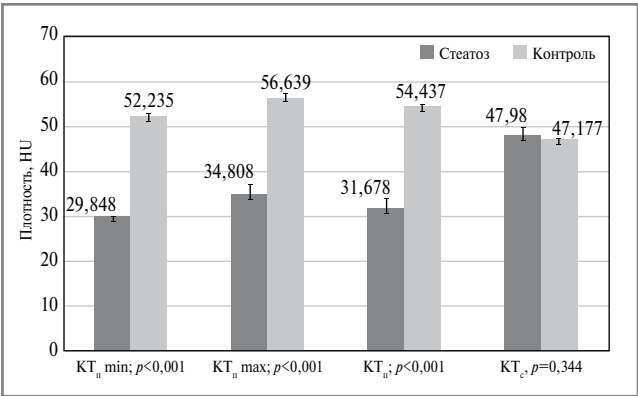


Рис. 3. Результаты исследования плотности печени и селезенки по данным КТ.
Fig. 3. The results of the study of the density of the liver and spleen according to computed tomography data.

Площадь под ROC-кривой HSI для диагностики стеатоза печени составила 0,662 (95% доверительный интервал – ДИ 0,546–0,778; $p=0,016$). При точке отсечки (пороговом значении) для подтверждения наличия стеатоза 35,9 чувствительность составила 84,0%, а специфичность – 45,9%. При точке отсечки 30,1 для исключения стеатоза чувствительность составила 100,0%, а специфичность – 14,9% (рис. 4).

У пациентов с МАЖБП наблюдались более тяжелое течение пневмонии ($p=0,041$), более высокие уровни С-реактивного белка ($p=0,011$), АСТ ($p<0,001$) и АЛТ ($p=0,003$) по сравнению с контрольной группой. Частота ухудшения состояния по данным КТ была сопоставима в обеих группах: 19 (76%) и 45 (60,8%); $p=0,169$, хотя его тяжесть была выше в группе со стеатозом ($p=0,012$). Отмечено также более медленное рассасывание воспалительного инфильтрата при изучении данных КТ перед выпиской ($p=0,01$). Установлена связь потребности в назначении биологической терапии со стеатозом (отношение шансов – ОШ 11,4, 95% ДИ [3,1–41,5]; $p<0,001$) и ожирением (ОШ 2,3, 95% ДИ [1,02–5,4]; $p=0,043$).

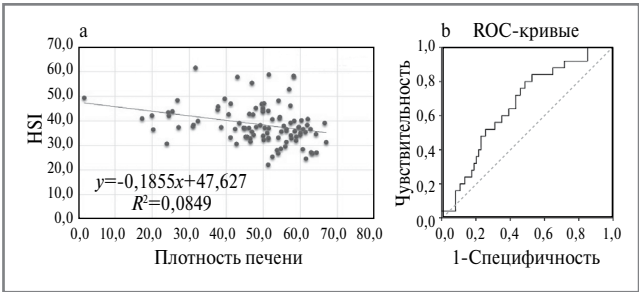


Рис. 4. Диагностическая эффективность HSI при стеатозе печени у пациентов с МАЖБП и вирусной пневмонией по сравнению с плотностью печени по данным КТ: а – график рассеяния уровня HSI в зависимости от HU печени, сплошная линия представляет собой наилучшую линейную регрессию; б – ROC-кривые эффективности HSI при диагностике стеатоза печени по критериям КТ.
Fig. 4. Diagnostic efficacy of HSI in liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and viral pneumonia compared with liver density according to CT data: а – scatter plots of HSI level as a function of HU liver, solid lines represent best-fit linear regression; б – receiver operating characteristics curves showing the performance of HSI in the diagnosis of hepatic steatosis using CT criteria.

Для устранения возможного вмешивающегося влияния ожирения был использован тест Мантела–Хензеля, уточненное ОШ для стеатоза составило 10,2 95% ДИ [2,6–38,8]; $p=0,001$. Связи с СД 2 ($p=0,61$) и АГ не выявлено ($p=0,76$). Установлена связь потребности в назначении антибактериальной терапии со стеатозом (ОШ 3,1, 95% ДИ [1,2–8,1]; $p=0,017$) и СД 2 (ОШ 6,8, 95% ДИ [1,4–32,7]; $p=0,008$), связи с ожирением ($p=0,65$) и АГ не выявлено ($p=0,77$). Наличие стеатоза существенно не влияло на продолжительность госпитализации ($p=0,076$), но увеличивало частоту летальных исходов ($p=0,015$). В контрольной группе смертельных исходов не было, а в группе со стеатозом зарегистрировано 3 (12,0%) случая.

Обсуждение

У пациентов с МАЖБП повышен риск сердечно-сосудистых событий и смертности, связанной с заболеваниями печени [29]. Хотя ожирение является фактором риска развития МАЖБП, тем не менее она не связана с ним неразрывно. У части людей с ожирением сохраняется нормальное внутрипеченочное содержание жира, в то время как у значительного числа людей с нормальной массой тела развивается МАЖБП даже при отсутствии резистентности к инсулину, СД 2 и связанных с ним метаболических заболеваний. При отсутствии ранних симптомов и отклонений в лабораторных анализах у людей с нормальной массой тела, скорее всего, не будут выявлять МАЖБП или связанные с ней сопутствующие заболевания [30]. Однако раннее выявление необходимо для предотвращения перехода заболевания в более поздние стадии [31].

Возможности компьютерной томографии, выполненной по любому поводу, позволяют быстро и эффективно провести количественную оценку стеатоза печени путем измерения величины ослабления плотности, выраженной в НУ, что повышает ее значение для скрининга популяции.

Распространенность МАЖБП, установленная с помощью КТ-диагностики стеатоза, среди исследуемой нами когорты пациентов сопоставима с популяционной. У таких пациентов отмечалась более высокая степень поражения легких, выраженное повышение уровня С-реактивного белка и печеночных аминотрансфераз. Показано, что стеатоз печени оказывал независимое влияние на потребность в назначении дорогостоящих препаратов и увеличивал вероятность летального исхода.

В то же время для скрининга стеатоза предложен индекс HSI с использованием уровней печеночных ферментов, ИМТ, СД 2, пола [32]. Совокупность полученных характеристик (корреляция средней силы, низкая точность аппроксимации линейной регрессионной модели, низкая специфичность) указывает на то, что несмотря на их статистическую значимость, на фоне воспаления HSI обладает ограниченной диагностической ценностью. Таким образом, применение неинвазивных лабораторных шкал для оценки стеатоза имеет ограничения при скрининге пациентов с воспалительными заболеваниями.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. С одной стороны, они связаны с отсутствием морфологического подтверждения стеатоза печени, являющегося «золотым стандартом» для верификации МАЖБП, с другой стороны, в исследовании не учитывалась степень стеатоза печени (легкая, умеренная и тяжелая). Используемые критерии индексов стеатоза по данным КТ соответствуют диагнозу стеатоза печени средней и тяжелой степени, которые в первую очередь представляют серьезную проблему. Важно также отметить, что потенциальная опасность лучевой нагрузки делает КТ непригодной для первичной диагностики и мониторинга пациентов с МАЖБП.

Заключение

Внедрение оценки степени стеатоза печени по данным КТ одновременно с изучением основного заболевания может стать важным диагностическим этапом, определяющим прогноз течения заболевания, а также инструментом стратификации риска у пациентов с МАЖБП.

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. Т.А. Туранкова – концепция статьи и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи; А.Ю. Бражников – статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи; Н.Г. Мороз – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи; А.В. Мудрова – анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи; Д.Л. Варганова – обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Ч.С. Павлов – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. T.A. Turankova – conceptualization, study design, writing – original draft, data curation, methodology, literature review, formal analysis, final approval; A.Iu. Brazhnikov – statistical analysis, final approval; N.G. Moroz – data curation, methodology, final approval; A.V. Mudrova – formal analysis, final approval; D.L. Varganova – literature review, final approval; Ch.S. Pavlov – writing – review & editing, final approval.

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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №04-21 от 18.04.2021). 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 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Minutes No. 04-21 dated 18.04.2021). 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.

Список сокращений

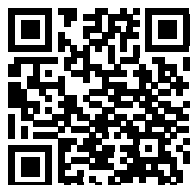
АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МРТ – магнитно-резонансная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОШ – отношение шансов
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя
HSI (Hepatic Steatosis Index) – индекс стеатоза печени
ROI (Region of Interest) – область интереса

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, et al. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis on 78 million population over 38 countries. *Arch Med Res*. 2024;55(6):103043. DOI:10.1016/j.arcmed.2024.103043
3. 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
4. Павлов Ч.С., Теплюк Д.А., Лазебник Л.Б., и др. Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени. *Терапевтический архив*. 2024;96(4):429-35 [Pavlov ChS, Teplyuk DA, Lazebnik LB, et al. The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):429-35 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202747
5. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
6. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив*. 2024;96(2):186-93 [Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):186-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202648
7. Bae JS, Lee DH, Suh KS, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. *Ultrasonography*. 2022;41(2):344-54. DOI:10.14366/usg.21150
8. Kazi IN, Kuo L, Tsai E. Noninvasive methods for assessing liver fibrosis and steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(1):21-9. PMID:38405045
9. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-62. DOI:10.1016/j.eprac.2022.03.010
10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
11. Farrell GC, McCullough AJ, Day CP (Eds.) Non-alcoholic fatty liver disease: A practical guide. New York: Wiley Blackwell, 2013.
12. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017 – Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):86-98. DOI:10.1111/jgh.13856
13. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pros and cons of histologic systems of evaluation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):97. DOI:10.3390/ijms17010097
14. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound methods for the assessment of liver steatosis: A critical appraisal. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2287. DOI:10.3390/diagnostics12102287
15. Cao YT, Xiang LL, Qi F, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;51:101547. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101547
16. Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3564-73. DOI:10.1007/s00330-019-06072-4
17. Wang XM, Zhang XJ, Ma L. Diagnostic performance of magnetic resonance technology in detecting steatosis or fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10605. DOI:10.1097/MD.00000000000010605
18. Jawahar A, Gonzalez B, Balasubramanian N, et al. Comparison of computed tomography hepatic steatosis criteria for identification of abnormal liver function and clinical risk factors, in incidentally noted fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(2):216-21. DOI:10.1097/MEG.0000000000001502
19. Byun J, Lee SS, Sung YS, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: Development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard. *Eur Radiol*. 2019;29(8):4427-35. DOI:10.1007/s00330-018-5905-1
20. Park HJ, Kim KW, Kwon HJ, et al. CT-based visual grading system for assessment of hepatic steatosis: Diagnostic performance and interobserver agreement. *Hepatol Int*. 2022;16(5):1075-84. DOI:10.1007/s12072-022-10373-0
21. Guo Z, Blake GM, Li K, et al. Liver fat content measurement with quantitative CT validated against MRI proton density fat fraction: A prospective study of 400 healthy volunteers. *Radiology*. 2020;294(1):89-97. DOI:10.1148/radiol.2019190467
22. Hu N, Yan G, Tang M, et al. CT-based methods for assessment of metabolic dysfunction associated with fatty liver disease. *Eur Radiol Exp*. 2023;7(1):72. DOI:10.1186/s41747-023-00387-0
23. Engelke K. Quantitative computed tomography – Current status and new developments. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):309-21. DOI:10.1016/j.jocd.2017.06.017
24. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of liver fat content with CT and MRI: State of the art. *Radiology*. 2021;301(2):250-62. DOI:10.1148/radiol.2021204288
25. Jophilin LL, Singal AK, Bataller R, et al. ACG Clinical Guideline: Alcohol-associated liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):30-54. DOI:10.14309/ajg.0000000000002572
26. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8. DOI:10.1016/j.dld.2009.08.002
27. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: Diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):44-7. DOI:10.2214/AJR.11.7838
28. Lebre MA, Vacavant A, Grand-Brochier M, et al. Automatic segmentation methods for liver and hepatic vessels from CT and MRI volumes, applied to the Couinaud scheme. *Comput Biol Med*. 2019;110:42-51. DOI:10.1016/j.combiomed.2019.04.014
29. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. 2023;79(3):842-52. DOI:10.1016/j.jhep.2023.04.036
30. DiStefano JK, Gerhard GS. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):45. DOI:10.1186/s13098-022-00814-z
31. Tan D, Chan KE, Wong ZY, et al. Global epidemiology of cirrhosis: Changing etiological basis and comparable burden of nonalcoholic steatohepatitis between males and females. *Dig Dis*. 2023;41(6):900-12. DOI:10.1159/000533946
32. Chung J, Park HS, Kim YJ, et al. Association of Hepatic Steatosis Index with nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by non-enhanced CT in a screening population. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2168. DOI:10.3390/diagnostics11122168

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Персонализация лечения пациентов с иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой

Г.М. Галстян^{✉1}, Е.Е. Клебанова¹, С.Ю. Мамлеева¹, П.В. Авдонин², З.Т. Фидарова¹, М.Ю. Дроков¹, Е.Н. Паровичникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Лечение иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (ИТТП) включает в себя терапевтические плазмообмены (ТПО) и иммуносупрессию. Добавление к терапии каплаизумаба позволило улучшить результаты лечения ИТТП. Однако имеющиеся схемы терапии ориентированы на длительность применения препаратов и клинический ответ, а не на активность ADAMTS13.

Цель. Оценить эффективность терапии ИТТП, ориентированной на активность ADAMTS13.

Материалы и методы. Лечение пациентов с ИТТП начинали с ТПО, преднизолона (1 мг/кг) и каплаизумаба (10 мг/сут). ТПО прекращали после увеличения количества тромбоцитов крови $>150 \times 10^9/\text{л}$. Лишь после этого начинали ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно). Каплаизумаб отменяли при достижении частичной ремиссии (ADAMTS13 $>20\%$), а ритуксимаб и глюкокортикоиды – после достижения полной ремиссии (ADAMTS13 $>40\%$). Анализировали число тромбоцитов, шистоцитов, концентрации гемоглобина, гаптоглобина, активности лактатдегидрогеназы, ADAMTS13, титр ингибитора ADAMTS13, количество процедур ТПО, объем замененной плазмы, количество тромбоцитов, время до их увеличения $>150 \times 10^9/\text{л}$, достижения частичной и полной ремиссии. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал.

Результаты. С 2021 по 2025 г. диагноз тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры подтвержден у 102 пациентов. В исследование включены 35 пациентов. Количество тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ достигнуто после 4 (3–5) процедур ТПО через 4 (3–4,5) дня, при этом обменено 11 395 (7241–16 343) мл плазмы. Частичная ремиссия достигнута у 100% пациентов, длительность терапии каплаизумабом составила 23 (12–30) дня. Проведено от 4 до 8 введений ритуксимаба (медиана 4), полная ремиссия достигнута у 33 из 35 пациентов, у 2 получена только частичная ремиссия, им проведена терапия бортезомибом, в связи с неэффективностью последней у 1 пациентки проведена терапия моноклональным анти-CD38 антителом. Вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1%.

Заключение. Длительность терапии каплаизумабом, ритуксимабом и глюкокортикоидами у пациентов с ИТТП должна определяться достижением целевых значений активности ADAMTS13.

Ключевые слова: тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, плазмообмен, глюкокортикоиды, каплаизумаб, ритуксимаб, бортезомиб

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Авдонин П.В., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Персонализация лечения пациентов с иммунной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой. Терапевтический архив. 2025;97(8):711–718. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203326

© ООО «КОНСЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Иммунная тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТТП) – заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией, нарушениями функций органов и систем. ИТТП возникает вследствие дефицита ADAMTS13, кото-

рый обусловлен продукцией ингибирующих этот фермент аутоантител. Функция ADAMTS13 состоит в расщеплении мультимеров фактора фон Виллебранда. При дефиците ADAMTS13 происходит кумуляция мультимеров фактора фон Виллебранда, они образуют агрегаты с тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитопении потребления

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Галстян Геннадий Мартинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: gengalst@gmail.com

Клебанова Елизавета Евгеньевна – анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Мамлеева Светлана Юрьевна – зав. экспресс-лаб. отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Авдонин Павел Владимирович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии рецепторов и сигнальных систем ФГБУН «ИБР им. Н.К. Кольцова»

Фидарова Залина Таймуразовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, рук. сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии»

[✉]Gennadiy M. Galstyan. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Elizaveta E. Klebanova. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Svetlana Yu. Mamleeva. ORCID: 0000-0003-1492-1735

Pavel V. Avdonin. ORCID: 0000-0002-4138-1589

Zalina T. Fidarova. ORCID: 0000-0003-0934-6094

Mikhail Yu. Drovok. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Personalised treatment of patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadiy M. Galstyan^{✉1}, Elizaveta E. Klebanova¹, Svetlana Yu. Mamleeva¹, Pavel V. Avdonin², Zalina T. Fidarova¹, Mikhail Yu. Drovok¹, Elena N. Parovichnikova¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) includes plasma exchange (PEX) and immunosuppression (glucocorticoids and rituximab). The addition of caplacizumab to therapy has improved treatment outcomes in iTTP. However, the available therapies focus on the duration of drug administration and clinical response rather than ADAMTS13 activity.

Aim. To evaluate the efficacy of therapy for iTTP targeting ADAMTS13 activity.

Materials and methods. Treatment of patients with iTTP was started with PEX, prednisolone (1 mg/kg) and caplacizumab (10 mg/day). PEX was discontinued after an increase of platelet count $>150 \times 10^9/L$. Only after PEX cessation treatment with rituximab (375 mg/m² weekly) was started. Caplacizumab was discontinued when partial remission (ADAMTS13 $>20\%$) was achieved. Rituximab and glucocorticoids were discontinued when complete remission (ADAMTS13 $>40\%$) was achieved. Platelet count, schistocyte count, haemoglobin, haptoglobin, lactate dehydrogenase activity, ADAMTS13, ADAMTS13 inhibitor titre, number of PEX, plasma volume replaced, time to increase platelet count $>150 \times 10^9/L$, achievement of partial and complete remission were analyzed. Data are presented as median and interquartile range.

Results. From 2021 to 2025, the diagnosis of TTP was confirmed in 102 patients. 35 patients were included in the study. Platelet counts $>150 \times 10^9/L$ were achieved after 4 (3–5) PEX procedures in 4 (3–4.5) days. In total, 11 395 (7241–16 343) ml of plasma were exchanged. Partial remission was achieved in 100% of patients, the duration of caplacizumab therapy was 23 (12–30) days. Rituximab was administered from 4 to 8 times (median 4), complete remission was achieved in 33 out of 35 patients, 2 patients achieved only partial remission, they were treated with bortezomib and 1 with anti-CD38 monoclonal antibody. The probability of complete remission was 97.1%.

Conclusion. The duration of therapy with caplacizumab, rituximab and glucocorticoids in patients with iTTP should be determined by the achievement of target ADAMTS13 activity.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, plasma exchange, glucocorticoids, caplacizumab, rituximab, bortezomib

For citation: Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Avdonin PV, Fidarova ZT, Drovok MYu, Parovichnikova EN. Personalised treatment of patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):711–718. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203326

и механическому гемолизу вследствие разрушения эритроцитов, «продирающихся» сквозь агрегаты тромбоцитов в ригидных сосудах [1].

Основным методом лечения iTTP является терапевтический плазмообмен (ТПО), который позволяет вывести продукты гемолиза, уменьшить титр ингибирующих ADAMTS13 антител, восполнить дефицит ADAMTS13. Внедрение ТПО уменьшило смертность пациентов с iTTP с 90 до 20% [2]. Наряду с ТПО в острой фазе iTTP применяют глюкокортикоиды (ГК), которые подавляют продукцию антител к ADAMTS13 [3]. Выработку ингибитора ADAMTS13 можно подавить также с помощью ритуксимаба – моноклонального антитела против CD20. Ритуксимаб, вызывая деплецию В-лимфоцитов [4], способствует достижению длительных ремиссий при iTTP, предотвращает рецидивы заболевания [1]. Подобная схема лечения позволила повысить выживаемость пациентов с iTTP до 78% [2], однако, несмотря на это, в переводе в отделение реанимации все равно нуждались до 40% пациентов, в инфузии катехоламинов – 34%, в проведении искусственной вентиляции легких – 30% пациентов [5]. Значительное улучшение результатов лечения iTTP произошло после внедрения в клиническую практику препарата каплациумаба. Каплациумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, направленное против домена A1 фактора фон Виллебранда. Блокада домена A1 предотвращает взаимодействие молекул фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, прекращая тем самым образование агрегатов тромбоцитов, гемолиз и ишемическое повреждение органов. Эффективность и безопасность применения каплациумаба при iTTP оценена в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [6, 7]. В мета-анализе [8], в который включены 1119 пациентов из 8 исследований, показано, что при лечении каплациумабом достигаются уменьшение летальности (относительный

риск – ОР 0,38, 95% доверительный интервал – ДИ 0,19–0,75), частоты обострений (ОР 0,29, 95% ДИ 0,14–0,61) и рефрактерности к терапии (ОР 0,50, 95% ДИ 0,31–0,81). Согласно рекомендациям [9] лечение каплациумабом должно продолжаться не менее 30 дней после последней процедуры ТПО. Добавление каплациумаба к стандартной терапии ассоциировалось с более коротким периодом восстановления числа тромбоцитов (разность средних – 2,31, 95% ДИ –3,86–0,77) и продолжительности использования ТПО (разность средних – 4,61, 95% ДИ –6,20–3,02). Разработана «триплет-терапия», которая включает в себя ТПО с первого дня установления диагноза iTTP, введение каплациумаба и иммуносупрессию (преднизолон 1 мг/кг и ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 15-й дни лечения) [10]. В «триплет-терапии» каплациумаб вводят в течение не менее 30 дней после прекращения ТПО. Показанием к прекращению ТПО является увеличение числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/L$.

Цель исследования – оценить эффективность терапии iTTP, ориентированной на активность ADAMTS13.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с iTTP, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2021 г., когда каплациумаб стал доступен в Российской Федерации, по январь 2025 г. Диагноз iTTP устанавливали на основании характерной клинической картины, тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии, активности ADAMTS13 в плазме $<10\%$ и обнаружения ингибитора ADAMTS13 (табл. 1). В исследование не включали больных моложе 18 лет, беременных женщин, пациентов с интракраниальными кровоизлияниями, а также больных с числом тромбоцитов более $60 \times 10^9/L$, даже если активность ADAMTS13 у них оказалась $<10\%$. Эти пациенты получали только лечение ТПО и иммуносупрессивную терапию без

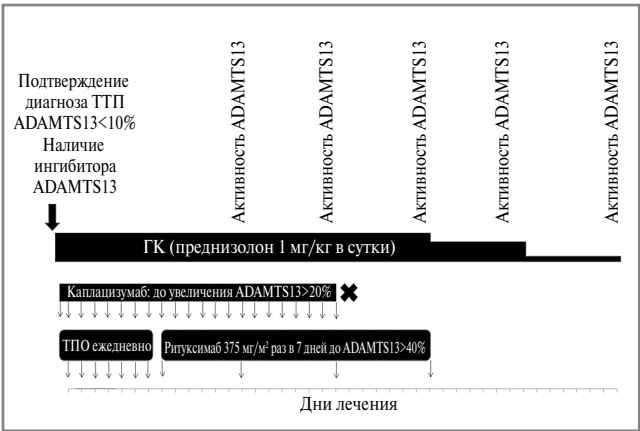


Рис. 1. Схема лечения пациентов с ИТПП.
Fig. 1. The treatment regimen.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с иТПП, включенных в исследование
Table 1. Baseline characteristics of immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients

Характеристики	Значения
Возраст, лет, медиана (МКИ)	43 (33–54)
Женский пол, n (%)	27 (77,1)
Впервые выявленная иТПП, n (%)	30 (85,7)
Рецидив иТПП, n (%)	5 (14,3)
Клинические проявления	
Неврологические/ментальные расстройства, n (%)	26 (74,3)
Тромбоцитопения, n (%)	35 (100)
Геморрагический синдром, n (%)	35 (100)
Анемия, n (%)	35 (100)
Активность ADAMTS13, %, медиана (МКИ)	0,0 (0,0–0,9)
Ингибитор ADAMTS13, БЕ, медиана (МКИ)	2,4 (1,5–4,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, медиана (МКИ)	27,0 (13,5–40,5)
Гемоглобин, г/л, медиана (МКИ)	80 (69–89)
Шистоциты, % медиана (МКИ)	1,0 (0,4–2,9)
ЛДГ, Ед/л, медиана (МКИ)	631,0 (432,0–1011,5)
ТПО от подозрения на ТТП до начала «триплет-терапии»	
Число пациентов, n	13/35
Число ТПО, медиана (МКИ)	3,5 (1,0–6,0)
Общий объем обмененной плазмы, мл, медиана (МКИ)	7100 (2500–10850)

каплацизумаба. В исследование не включали пациенток, у которых иТПП манифестировала во время беременности, а также пациентов с наследственной формой тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которую диагностировали по характерной клинической картине, выявлению активности ADAMTS13 в плазме <10%, отсутствию ингибитора ADAMTS13, а также обнаружению мутации гена ADAMTS13.

При подозрении на иТПП кровь набирали в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре -20°C в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставку замороженной плазмы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» осуществляли курьерской службой в холодовом контейнере. Активность ADAMTS13 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Technozym® (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Диагноз ТТП считали подтвержденным при активности ADAMTS13<10%, после чего методом смешивания выявляли наличие ингибитора ADAMTS13 и определяли его титр. Для смешивания [11] исследуемую плазму предварительно нагревали до 56°C в течение 60 мин, чтобы инактивировать эндогенную активность ADAMTS13, поскольку последний является термолабильным ферментом. Затем исследуемую плазму смешивали с нормальной донорской плазмой в различных разведениях (1:1, 2:1 и 3:1, 4:1) и инкубировали в течение 2 ч. После инкубации определяли активность ADAMTS13 и рассчитывали титр ингибитора в Бетезда единицах (БЕ) [12–14]. Для исключения вторичного характера иТПП выполняли компьютерную томографию, эзофагогастроскопию, пункцию и трепанобиопсию костного мозга, исследования на наличие антифосфолипидного синдрома.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» начинали или продолжали лечение ТПО, терапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг внутривенно, а также терапию каплацизумабом, первую дозу 10 мг которого вводили внутривенно перед первой процедурой ТПО, а затем подкожно по 10 мг после ТПО и в дальнейшем – ежедневно. Все пациенты подписывали информированное согласие на лечение каплацизумабом. Лечение ТПО продолжали, пока число тромбоцитов не увеличивалось $>150 \times 10^9/\text{л}$, после чего ТПО прекращали, но продолжали введение каплацизумаба и преднизолона. Только после прекращения ТПО начинали терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² внутривенно раз в неделю (рис. 1).

Активность ADAMTS13 в плазме определяли еженедельно. Терапию каплацизумабом прекращали после повышения активности ADAMTS13>20%. Ритуксимаб и преднизолон продолжали до тех пор, пока активность ADAMTS13 не повышалась до >40%, затем прекращали введение ритуксимаба и постепенно отменяли преднизолон. Если после 8 введений ритуксимаба полная ремиссия не достигалась, к терапии добавляли бортезомиб (1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни); у 1 пациентки лечение бортезомибом оказалось неэффективным, ей проведена терапия моноклональным антителом, направленным против антигена CD38. Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты получали триметоприм сульфаметоксазол.

Частичную ремиссию устанавливали при активности ADAMTS13>20%, полную – при активности ADAMTS13>40% [15].

Анализировали число процедур ТПО, объем замененной плазмы, число тромбоцитов, время до увеличения числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$, время до достижения частичной и полной ремиссии, длительность терапии каплацизумабом и ритуксимабом. При включении в исследование определяли тромбоциты, шистоциты, концентрации гемоглобина, гаптоглобина, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ADAMTS13, титр ингибитора ADAMTS13. В течение первой недели концентрацию тромбоцитов и

гемоглобина определяли ежедневно, затем эти параметры, а также активности ЛДГ и ADAMTS13 – еженедельно.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ). Категориальные переменные представлены в виде числа (n) и %. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол от 02.10.2020 г. №4490-6.

Результаты

Характеристика пациентов. С 2021 по 2025 г. диагноз ТТП подтвержден у 102 пациентов (17 мужчин, 85 женщин), медиана возраста – 37 (МКИ 28–51) лет, у 9 из них доказана врожденная форма заболевания, у 93 пациентов – иТТП. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» доставлены и включены в исследование согласно принятым критериям 35 пациентов. Их демографические характеристики и исходные показатели представлены в табл. 1. Все пациенты завершили исследование. Среди пациентов преобладали женщины (77,1%). У 30 пациентов отмечена впервые выявленная иТТП, у 5 – рецидив иТТП. У всех пациентов иТТП проявлялась тромбоцитопенией (минимально $1 \times 10^9/\text{л}$), анемией (минимально гемоглобин 56 г/л), низкой активностью ADAMTS13 (см. табл. 1). У всех пациентов обнаружен ингибитор ADAMTS13 в различных титрах, максимальный титр – 14 БЕ.

Шистоцитоз в дебюте иТТП выявлен у всех пациентов, кроме одного. Неврологические и когнитивные расстройства имелись в дебюте заболевания у 26 (74,3%) из 35 пациентов. После возникновения подозрения на иТТП до перевода в ФГБУ «НМИЦ гематологии» у 13 пациентов по месту жительства начато лечение ТПО, им проведено от 1 до 8 процедур, однако, несмотря на это, у всех сохранялись тромбоцитопения, анемия, клинические проявления (см. табл. 1).

В результате обследования у 1 пациента помимо иТТП выявлен антифосфолипидный синдром, у 1 пациента – сочетание иТТП и иммунной тромбоцитопенической пурпуры, у 1 пациентки – «тлеющая» миелома, у 2 пациенток с иТТП выявлен дебют хронического лимфолейкоза. Наличие сопутствующего заболевания не повлияло на результаты лечения иТТП.

После начала лечения в течение недели у пациентов регрессировали неврологические и когнитивные расстройства. Отмечено прекращение гемолиза, что проявилось уменьшением активности ЛДГ (рис. 2).

Медиана времени от начала терапии каплализумабом до восстановления числа тромбоцитов составила 4 (МКИ 3–4,5) дня. При этом плазменная активность ADAMTS13 у большинства пациентов оставалась $<10\%$. Повышение активности ADAMTS13 $>20\%$ состоялось у пациентов лишь спустя от 5 до 111 дней (медиана 23, МКИ 12–31 день). До восстановления числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ пациентам проведено от 2 до 14 процедур ТПО (медиана – 4, МКИ 3–5), у каждого пациента заменено от 4277 до 35 544 мл плазмы (медиана 11 395, МКИ [7241–1634] мл). Изменение числа тромбоцитов в течение первых 2 недель носило волнообразный характер: после начала терапии каплализумабом оно быстро увеличилось, и у большинства больных наблюдался тромбоцитоз, затем число тромбоцитов нормализовалось (рис. 3).

Общая длительность терапии каплализумабом варьировала от 6 до 111 дней (медиана 23 дня, МКИ 12–30 дней). После прекращения лечения с помощью ТПО длительность терапии каплализумабом варьировала от 1 до 106 дней (ме-

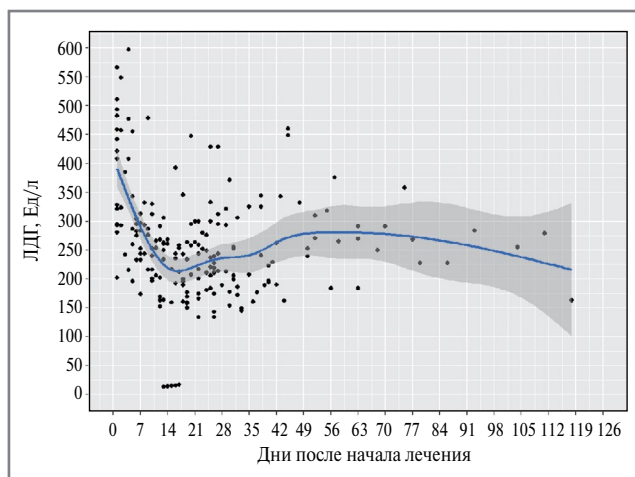


Рис. 2. Изменения активности ЛДГ сыворотки при лечении иТТП.

Fig. 2. LDH activity during treatment.

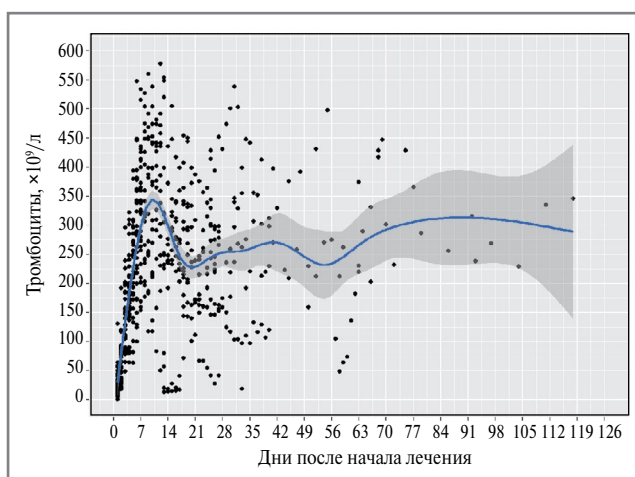


Рис. 3. Изменения числа тромбоцитов при лечении иТТП.

Fig. 3. Platelet count during treatment.

диана – 21 день, МКИ – 8–27 дней). У 7 из 35 пациентов длительность терапии каплализумабом после прекращения ТПО превысила рекомендованные 30 дней [9] (соответственно 32, 35, 36, 40, 41, 59 и 106 дней).

У 28 пациентов потребовалось 4 инфузии ритуксимаба, у 1 больного – 6 инфузий, у 6 пациентов – 8 инфузий, среди них у 2 пациенток после 8 инфузий ритуксимаба не достигнута полная ремиссия, им проведен курс бортезомиба. После терапии бортезомибом у 1 пациентки получена полная ремиссия, а у 2-й сохранялась активность ADAMTS13 $<10\%$, в связи с чем ей проведена терапия моноклональным антителом против CD38, что позволило достичь полной ремиссии.

Частичная ремиссия достигнута у всех 35 пациентов, у 8 пациентов при очередном еженедельном измерении активность ADAMTS13 повысилась до значений $>40\%$ и сразу констатирована полная ремиссия, минуя этап частичной ремиссии. Медиана времени достижения частичной ремиссии составила 20 (МКИ – 11–32) дней (рис. 4).

Полная ремиссия достигнута у 33 из 35 пациентов. Время до достижения полной ремиссии варьировало от 5 до 118 дней (медиана – 26 дней, МКИ – 15–38 дней). У 2 па-

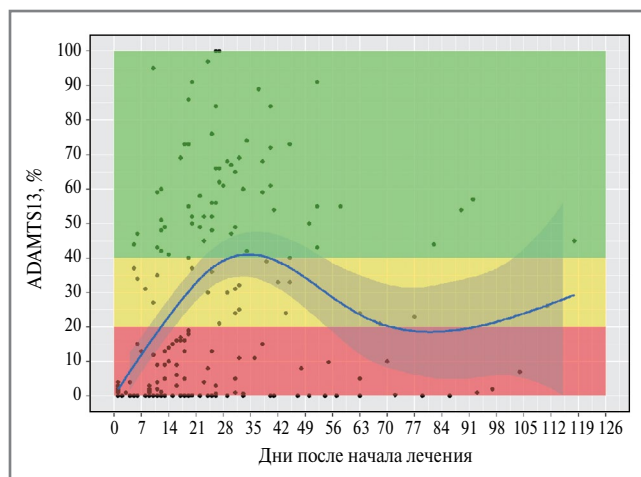


Рис. 4. Изменения активности ADAMTS13 при лечении иТТП.

Fig. 4. ADAMTS13 activity during treatment.

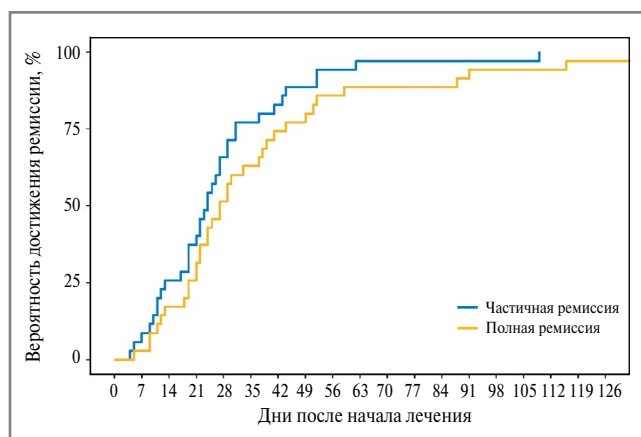


Рис. 5. Вероятность достижения ремиссии при лечении иТТП.

Fig. 5. The probability of achieving remission during treatment.

циентов не удалось достичь полной ремиссии, у них получена частичная ремиссия, активность ADAMTS13 составила соответственно 30 и 33%, при этом у них не выявлено клинических проявлений иТТП, число тромбоцитов и активность ЛДГ нормализовались. Вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1% (рис. 5).

Обсуждение

Внедрение каплациумаба позволило улучшить результаты лечения иТТП: уменьшить летальность, быстро «оборвать» тромбоцитопению потребления, гемолиз, нивелировать органные поражения. Эффективность его оказалась настолько высока, что появились даже «крамольные» предложения лечения иТТП вообще без ТПО [16]. В ретроспективном исследовании [17], выполненном в Австрии и Германии, при сравнении результатов лечения 42 пациентов с иТТП, леченных только каплациумабом и иммуносупрессией, с 59 пациентами, лечеными ТПО в сочетании с каплациумабом и иммуносупрессией, не получили различий в медиане времени до нормализации числа тромбоцитов, в частоте достижения клинического ответа, рефрактерности, летальности. Среди пациентов, леченных

сначала только каплациумабом, 4 человека не ответили на терапию, и им начато лечение ТПО. Однако подобные схемы лечения пока являются только исследовательскими, для их использования требуется большая доказательная база [18]. Более того, для подтверждения диагноза иТТП, исследования активности ADAMTS13, выявления ингибитора ADAMTS13, выполнения генетических исследований, проведения дифференциального диагноза требуется время, которое можно «заполнить» проведением ТПО, не ожидая результатов обследования, как это сделано у части пациентов по месту жительства в настоящей работе. Лишь у 13 из 35 пациентов до перевода в ФГБУ «НМИЦ гематологии» начато лечение ТПО. Это означает, что, даже заподозрив иТТП, врачи ожидали результатов исследования активности ADAMTS13 и не начинали лечения, а первые процедуры ТПО выполнены только после перевода пациентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии», хотя «по подозрению» всем пациентам показано выполнение ТПО [19].

В настоящем исследовании для лечения иТТП применена модифицированная «триплет-терапия», включающая в себя ТПО, ГК и каплациумаб. Однако каплациумаб, хотя и является препаратом «скорой помощи», сам по себе не влияет на активность ADAMTS13. Он предотвращает агрегацию и потребление тромбоцитов, «обрывает» гемолиз [20]. Если, не достигнув повышения активности ADAMTS13, отменить каплациумаб, то возникнет рецидив заболевания. Именно этот феномен наблюдали в исследовании HERCULES [9], в котором 17 (26,3%) из 72 пациентов, находившихся на ветви, получавшей каплациумаб, имели активность ADAMTS13 < 10% после прекращения лечения препаратом, и у 6 из этих 17 пациентов возник рецидив иТТП. В метаанализе, который включил 4 исследования пациентов с иТТП (2 наблюдательных и 2 рандомизированных клинических исследования) отмечен риск развития рецидивов иТТП, однако все случаи рецидивов связаны с отменой каплациумаба при активности ADAMTS13 < 10% [21]. Это означает, что прекращение терапии каплациумабом при низкой активности ADAMTS13 приводит к рецидиву иТТП. Поэтому далеко не у всех пациентов спустя 30 дней после окончания ТПО, как это рекомендуется [9, 10], можно прекратить терапию каплациумабом, поскольку не у всех к этому времени успеет повыситься активность ADAMTS13. «Точкой отсечения» для активности ADAMTS13, начиная с которой можно прекратить терапию каплациумабом, считают 20% [22, 23]. Об этом свидетельствует и лечение пациентов в настоящей работе, у 7 из которых повышение активности ADAMTS13 ≥ 20% (частичная ремиссия) достигнуто позже, чем через 30 дней после окончания ТПО. С другой стороны, у части пациентов активности ADAMTS13 повышалась значительно быстрее, и у них отсутствовала необходимость длительно проводить терапию каплациумабом. Следовательно, терапия каплациумабом должна проводиться под контролем активности ADAMTS13 [24]. Именно поэтому в настоящей работе терапию каплациумабом проводили только до повышения активности ADAMTS13 ≥ 20%, и медиана времени длительности терапии каплациумабом после прекращения ТПО составила всего 21 день, что меньше рекомендованных 30 дней [9, 25]. При этом имелись пациенты, которые получали каплациумаб всего 5–6 дней. Кратковременная терапия каплациумабом у части пациентов не означает экономию препарата. Ориентируясь на активность ADAMTS13, 7 из 35 пациентов получали препарат более длительное время, чем рекомендуется. Подобный подход к длительности терапии каплациумабом, основан-

ный на мониторинге активности ADAMTS13, представляется оправданным [26, 27].

Интересен выявленный феномен тромбоцитоза в первые дни после назначения каплациумаба, который можно объяснить высвобождением тромбоцитов из агрегатов вследствие связывания домена A1 фактора фон Виллебранда каплациумабом.

Таким образом, быстрое повышение числа тромбоцитов, прекращение гемолиза, восстановление нарушенных жизненно важных функций достигнуты за счет проведения ТПО, назначения ГК и каплациумаба.

С целью добиться полной ремиссии и предотвратить рецидивы проводили терапию ритуксимабом. Назначение ритуксимаба позволяет не только добиться ремиссии и ТТП, но и предотвратить ее рецидивы [28]. В настоящей работе, в отличие от классической «триплет-терапии», при которой ритуксимаб назначался в 1, 4, 8 и 15-й дни лечения [10], терапия ритуксимабом модифицирована. Ритуксимаб при иТТП «работает» медленно, первые его эффекты следует ожидать только после второй-третьей инфузии препарата. В исследовании, в котором иТТП лечили ТПО, ГК и ритуксимабом, но без каплациумаба, медиана времени до нормализации числа тромбоцитов составила 12 дней, а активность ADAMTS13 повышалась до 15% только после второй инфузии ритуксимаба [29]. Именно поэтому в острой ситуации введение ритуксимаба не является решающим. Более того, если вводить ритуксимаб во время ТПО, то при каждой процедуре будет выводиться 65% ритуксимаба [30]. Поэтому в настоящей работе терапию ритуксимабом начинали только после увеличения числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ и прекращения ТПО. Целью терапии ритуксимабом и ГК являлось повышение активности ADAMTS13 $\geq 40\%$. В настоящей работе у большинства больных оказалось достаточно 4 введений ритуксимаба. Ранее показано, что ритуксимаб, вводимый пациентам с иТТП еженедельно в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 4 нед, позволяет достичь активности ADAMTS13 $>30\%$ у 92,1% пациентов, а у 78,9% достигается нормализация активности ADAMTS13 [31]. В то же время имелись пациенты, которые получили 6 и 8 введений ритуксимаба до достижения полной ремиссии. Однако достижение полной ремиссии может зависеть от линий иммуносупрессивной терапии. Если деплеция В-клеток не привела к успеху, можно попытаться подавить плазматические клетки с помощью бортезомиба. В литературе представлены клинические наблюдения по крайней мере 28 пациентов с иТТП, у которых не достигнута ремиссия после назначения ритуксимаба, но в 72% случаев она получена после проведения курса лечения бортезомибом [32]. В случае неэффективности этой 2-й линии терапии может быть применена терапия моноклональным антителом, направленным против антигена CD38, которая вызывает дальнейшую деплецию плазматических клеток [14, 15, 33], что и предпринято у одной из наблюдаемых в настоящей работе пациенток. Таким образом, достижение ремиссии во многом зависит от настойчивости врача и применяемых линий терапии. В настоящей работе вероятность достижения полной ремиссии составила 97,1%.

Заключение

Таким образом, мониторинг активности ADAMTS13 позволяет индивидуализировать «триплет-терапию» у пациентов с иТТП. Интеграция каплациумаба в терапию ТПО и ГК позволяет сократить время до восстановления числа тромбоцитов, оборвать гемолиз, избежать угрожа-

ющих жизни осложнений. ТПО прекращают при увеличении числа тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$. Ритуксимаб начинают после прекращения ТПО. Терапия каплациумабом должна быть прекращена при достижении активности ADAMTS13 $>20\%$. Терапия ритуксимабом и ГК должна продолжаться до тех пор, пока активность ADAMTS13 в плазме крови составит $>40\%$, после чего ритуксимаб может быть отменен и начато уменьшение дозы ГК. При неэффективности терапии ритуксимабом может рассматриваться 2-я линия терапии бортезомибом, а при его неэффективности – моноклональным антителом против CD38.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Санофи».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Sanofi.

Конфликт интересов. Препарат каплациумаб предоставлен бесплатно по программе раннего доступа незарегистрированных лекарственных препаратов по жизненным показаниям (Manage Access Program) компании «Санофи» для пациентов с иТТП. Компания «Санофи» не принимала участия в разработке протокола, сборе, анализе, интерпретации или представлении данных, но ей предоставлена возможность ознакомиться с публикацией до ее подачи в журнал. Решение о публикации было принято авторами независимо. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Caplacizumab was provided free of charge via Sanofi's Managed Access Program. Sanofi was not involved in the design, collection, analysis, interpretation or reporting of the data, but was given the opportunity to review the publication prior to submission. The decision to submit for publication was made independently by the authors. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Г.М. Галстян – дизайн работы, организация исследования, ведение пациентов, написание и правка статьи; Е.Е. Клебанова – ведение пациентов, организация исследования, правка статьи; С.Ю. Мамлеева – исследование активности ADAMTS13, определение титра ингибитора ADAMTS13; П.В. Авдонин – исследование активности ADAMTS13, определение титра ингибитора ADAMTS13; З.Т. Фидарова – ведение пациентов, организация исследования; М.Ю. Дроков – статистический анализ; Е.Н. Паровичникова – дизайн работы, организация исследования, правка статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. G.M. Galstyan – conceptualization, study design, patient management, writing – original draft, review and editing, E.E. Klebanova – patient management, investigation, writing – review and editing, S.Yu. Mamleeva – ADAMTS13 activity assay, ADAMTS13 inhibitor titer measurement, P.V. Avdonin – ADAMTS13 activity assay, ADAMTS13 inhibitor

titer measurement, Z.T. Fidarova – patient management, investigation, M.Yu. Drovok – formal analysis, statistical analysis, E.N. Parovichnikova – conceptualization, study design, supervision, writing – review and editing.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках темы НИР «Совершенствование методов диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры» ГР123030700069-5, работа П.В. Авдонина выполнялась в рамках Государственной программы фундаментальных исследований (№0088-2024-0009).

Funding source. The study was performed within the framework of the research topic "Improvement of methods of diagnostics and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura" GR123030700069-5, P.V. Avdonin's work was carried out within the framework of the State Program of Fundamental Research (No. 0088-2024-0009).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» (протокол №4490-6 от 02.10.2020). 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 National Medical Research Center for Hematology (minutes No. 4490-6 dated 02.10.2020). 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

БЕ – Бетезда единицы

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

иТТП – иммунная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МКИ – межквартильный интервал

ОР – относительный риск

ТПО – терапевтический плазмообмен

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sadler JEE. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8. DOI:10.1182/blood-2017-04-636431
- Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-11. DOI:10.1182/blood-2009-09-243790
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
- George JN, Woodson RD, Kiss JE, et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher*. 2006;21:49-56. DOI:10.1002/jca.20091
- Yamada Y, Ohbe H, Yasunaga H, et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):2374. DOI:10.1182/blood-2019-125170
- Knoebel P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):479-84. DOI:10.1111/jth.14679
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22. DOI:10.1056/NEJMoa1505533
- He J, Qi J, Han H, et al. Efficacy and safety of caplacizumab in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(5):377-85. DOI:10.1080/17474086.2023.2202850
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46. DOI:10.1056/nejmoa1806311
- Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137(6):733-42. DOI:10.1182/blood.202008021
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва–Тверь: Триада, 2005 [Dolgov VV, Svirin PV. Laboratornaia diagnostika narushenii gemostasa. Moscow–Tver: Triada, 2005 (in Russian)].
- Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Università degli studi di Milano, 2012.
- Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open*. 2018;2(3):e329-33. DOI:10.1055/s-0038-1672187
- Shelat SG, Smith P, Ai I, et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1707-17. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x
- Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood*. 2021;137(14):1855-61. DOI:10.1182/blood.2020009150
- Agosti P, De Leo P, Capecchi M, et al. Caplacizumab use for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the Milan thrombotic thrombocytopenic purpura registry. *Res Pr Thromb Haemost*. 2023;7(6):1-5. DOI:10.1016/j.rpth.2023.102185
- Kühne L, Knöbl P, Eller K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange. *Blood*. 2024;144(14):1486-95. DOI:10.1182/blood.2023023780
- Lee GM. iTTP loses TPE. *Blood*. 2024;144(14):1462-3. DOI:10.1182/blood.2024025574
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014;29(3):148-67. DOI:10.1002/jca.21302
- Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(6):537-45. DOI:10.1080/17512433.2019.1607293
- Neupane N, Thapa S, Mahmoud A, et al. Does Caplacizumab for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura increase the risk of relapse, exacerbation, and bleeding? An updated systematic review and meta-analysis based on revised criteria by the International Working Group for thrombotic. *eJHaem*. 2024;5(1):17-90. DOI:10.1002/jha2.833
- Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pr Thromb Haemost*. 2018;3(1):26-37. DOI:10.1002/RTH2.12160

23. Mazepa M, Masias C, Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood*. 2019;134(5):415-20. DOI:10.1182/blood.2019000954
24. Völker LA, Brinkkoetter PT, Cataland SR, et al. Five years of caplacizumab – lessons learned and remaining controversies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2023;21(10):2718-25. DOI:10.1016/j.jtha.2023.07.027
25. Hughes M, Prescott C, Elliott N, et al. NICE guidance on caplacizumab for treating acute acquired thrombotic thrombocytopenia purpura. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e14-5. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30406-3
26. Yates SG, Hofmann SL, Ibrahim IF, et al. Tailoring caplacizumab administration using ADAMTS13 activity for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood VTH*. 2024;1(3):100010. DOI:10.1016/j.bvth.2024.100010
27. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv*. 2020;4(13):3093-101. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001987
28. Imada K, Miyakawa Y, Ichikawa S, et al. Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTTP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan. *Thromb J*. 2024;22(1):1-8. DOI:10.1186/s12959-024-00642-3
29. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746-53. DOI:10.1182/blood-2011-03-341131
30. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1201-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
31. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1(15):115966. DOI:10.1182/bloodadvances.2017008268
32. Lee NCJ, Yates S, Rambally S, et al. Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-centre retrospective cohort and systematic literature review. *Br J Haematol*. 2024;204(2):63843. DOI:10.1111/bjh.19035
33. Katodritou E, Kastiris E, Dalampira D, et al. Improved survival of patients with primary plasma cell leukemia with VRd or daratumumab-based quadruplets: A multicenter study by the Greek myeloma study group. *Am J Hematol*. 2023;98(5):7308. DOI:10.1002/ajh.26891

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Побочные эффекты и неэффективность стандартной терапии идиопатического рецидивирующего перикардита: состояние проблемы и описание клинических случаев

А.А. Петрухина¹, А.А. Сафиуллина^{✉1}, Ю.Ф. Осмоловская¹, И.В. Жиров^{1,2}, О.В. Стукалова¹, В.Н. Шитов¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Идиопатический рецидивирующий перикардит – редкая патология, характеризующаяся рецидивирующим воспалением в полости сердечной сорочки. Лечение рецидивирующего перикардита – эмпирическое, и оно основано на применении препаратов с противовоспалительными свойствами. Препаратами 1-й линии терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты и колхицин, 2-й линии – глюкокортикостероиды. Однако их применение сопряжено с развитием нежелательных побочных явлений, что делает невозможным продолжение терапии у ряда пациентов. В статье представлены 2 клинических случая, описывается течение заболевания и развитие осложнений на разных его этапах. Демонстрируется сложность подбора оптимальной терапии в реальной клинической практике.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий перикардит, перикардит, нестероидный противовоспалительный препарат, глюкокортикостероид, выпот в полости перикарда

Для цитирования: Петрухина А.А., Сафиуллина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Стукалова О.В., Шитов В.Н., Терешенко С.Н. Побочные эффекты и неэффективность стандартной терапии идиопатического рецидивирующего перикардита: состояние проблемы и описание клинических случаев. Терапевтический архив. 2025;97(8):719–726. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203342

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Side effects and ineffectiveness of standard therapy for idiopathic recurrent pericarditis: status of the problem and description of clinical cases. Case report

Angelina A. Petrukhina¹, Alfiya A. Safiullina^{✉1}, Yulia F. Osmolovskaya¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Olga V. Stukalova¹, Victor N. Shitov¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Idiopathic recurrent pericarditis is a rare pathology characterised by recurrent inflammation in the cardiac cavity. Treatment of recurrent pericarditis is empirical and based on the use of drugs with anti-inflammatory properties. First-line drugs are non-steroidal anti-inflammatory drugs and colchicine, second-line drugs are glucocorticosteroids. This is associated with the development of undesirable side effects, which makes it impossible to continue therapy in a number of patients. This article presents two clinical cases, describes the course of the disease and the development of complications at different stages. This article demonstrates the complexity of selecting the optimal therapy in real clinical practice.

Keywords: idiopathic recurrent pericarditis, pericarditis, non-steroidal anti-inflammatory drug, glucocorticosteroid, pericardial effusion

For citation: Petrukhina AA, Safiullina AA, Osmolovskaya YF, Zhironov IV, Stukalova OV, Shitov VN, Tereshchenko SN. Side effects and ineffectiveness of standard therapy for idiopathic recurrent pericarditis: status of the problem and description of clinical cases. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(8):719–726. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203342

Введение

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – орфанная патология, характеризующаяся аутовоспалительным рецидивирующим (повторным эпизодом клинической симптоматики, возникающей через 4–6 нед бессимптомного периода после купирования первого эпизода) воспалением в полости сердечной сорочки [1].

Частота встречаемости ИРП может составлять примерно 5–35 случаев на 10 тыс. человек в год [2]. В Российской Федерации исходя из имеющейся расчетной модели

число пациентов с ИРП составляет 1,1 случая на 100 тыс. населения [3]. В то же время истинная распространенность перикардитов среди различных групп пациентов остается неясной ввиду отсутствия специфичных симптомов, которые часто маскируются под клиническую картину других заболеваний или не вызывают настороженности как у пациентов, так и у врачей. Это приводит к тому, что постановка правильного диагноза происходит только в 0,2% случаев [4], в то время как признаки перикардита (активного или перенесенного в прошлом) обнаруживаются на аутопсиях

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: a_safiullina@mail.ru

Петрухина Ангелина Анатольевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a_safiullina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3483-4698

Angelina A. Petrukhina. ORCID: 0000-0002-4570-3258

в 1–6,1% случаев [5]. Принципиальным моментом в диагностике ИРП и определении дальнейшей тактики ведения пациента является исключение невирусных причин данного заболевания [6].

В настоящее время принято относить данное заболевание к аутовоспалительной патологии, ключевую роль в патогенезе которой играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета [7, 8].

При активации врожденного иммунитета отсутствуют специфические антигены, и распознавание специфического агента происходит с помощью универсальных рецепторов, в том числе toll-подобных рецепторов [9]. Активация этих рецепторов на поверхности клеток моноцитарного ряда запускает сборку макромолекулярного цитозольного комплекса – инфламасомы, регулирующей протеолитический процессинг про-интерлейкина (ИЛ)-1 β и про-ИЛ-18 [10]. Наиболее изученной инфламмасомой является NLRP3 [11]. Инфламасома NLRP3 – сложный мультибелковый компонент врожденной иммунной системы, который включает сенсор (NLRP3), каркасный белок (ASC, ассоциированный с апоптозом спеклоподобный белок, содержащий домен активации каспазы COOH-конца) и эффектор каспазы 1 [12]. Этот компонент преимущественно встречается у макрофагов и в эндотелии сосудов и активируется при различных сигналах «опасности»: PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и DAMPs (повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны). Активация инфламасомы запускает стимулирование каспазы 1-обусловленным расщеплением про-ИЛ-1 β до его активной формы, что приводит к системной секреции ИЛ-1 β , а в дальнейшем – к привлечению нейтрофилов, макрофагов и моноцитов в область повреждения [13] (рис. 1).

В ряде исследований демонстрируется, что рецидивирующий перикардит может являться одним из основных признаков целого ряда аутовоспалительных заболеваний, таких как средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (TRAPS), болезнь Стилла и многих других [15–17].

Лечение рецидивирующего перикардита – эмпирическое, и оно основано на применении препаратов с противовоспалительными свойствами. В качестве препаратов 1-й линии терапии используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и колхицин, 2-й линии – глюкокортикостероиды (ГКС). Доза ГКС зависит от клинической картины и тяжести симптомов заболевания, но не



Рис. 1. Каскадный цикл рецидивов заболевания [14].

Fig. 1. The cascade cycle of disease recurrence [14].

должна превышать 0,5 мг/кг веса пациента. Положительные результаты на фоне приема ГКС, назначаемых в случае неэффективности препаратов терапии 1-й линии, реализуются путем блокирования транскрипционных факторов, таких как NF- κ B (нуклеарный фактор каппа-би), AP-1 (активатор протеина 1), что в свою очередь снижает синтез провоспалительных цитокинов. К преимуществам этой группы относится их высокая эффективность, быстрое купирование симптомов ИРП и отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий. Однако необходимо отметить, что в большинстве случаев эффект от терапии стероидами кратковременный, а их длительный прием приводит к формированию стероидной зависимости и нежелательных побочных явлений. В ретроспективном исследовании М. Imazio и соавт. на примере 100 пациентов с ИРП, получающих стероидную терапию, зафиксированы 4 случая компрессионного перелома позвоночника, 4 случая тяжелого остеопороза и 5 случаев медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга [18].

С учетом необходимости применения длительного курса терапии (≥ 3 нед) при ИРП лечение сопряжено со значительными побочными эффектами.

Информация об авторах / Information about the authors

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Стукалова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Шитов Виктор Николаевич – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова»

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Victor N. Shitov. ORCID: 0000-0002-8878-7340

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Понимание этиологии и патофизиологии ИРП дало возможность разработать новый подход к лечению данного заболевания. В результате предложены и показали свою эффективность конкурентные ингибиторы короткого действия, предотвращающие взаимодействие ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с рецептором ИЛ-1. Этот рецептор продуцируется клетками врожденного иммунитета, включая макрофаги, моноциты и дендритные клетки. Цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , взаимодействуя с рецептором, проявляют свои провоспалительные эффекты путем связывания домена рецептора ИЛ-1 в цитоплазматической части и запуска передачи сигнала. Таким образом, ИЛ-1 стал чрезвычайно эффективной мишенью при лечении ИЛ-1-опосредованных аутовоспалительных расстройств [19].

Представляем описание клинических случаев, иллюстрирующих невозможность/неэффективность применения препаратов 1-й/2-й линии в реальной клинической практике.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

Пациент К. 27 лет поступил в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» 21.11.2024 с жалобами на боль, тяжесть в груди и области лопаток, изменяющимися при смене положения тела без четкой связи с физическими нагрузками. Отмечались также частые носовые кровотечения, ощущение «приливов» к голове, повышенная утомляемость.

Из анамнеза известно, что летом 2023 г. впервые стал отмечать боли в области груди, в связи с чем эпизодически принимал препарат Мидокалм. Ухудшение состояния отмечено с февраля 2024 г., когда после эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) появились выраженные боли в области сердца. Пациент обратился в поликлинику, где выполнена электрокардиография (ЭКГ) – без значимых изменений, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – сепарация листков перикарда до 5 мм, фракция выброса (ФВ) составляла 49%. В ходе обследования также выявлена жидкость в плевральных полостях. Впервые инициирована терапия комбинацией колхицина – 1 мг и ибупрофена – 1200 мг/сут. На фоне терапии болевой синдром купировался, пациент выписан с улучшением. Однако через 4 нед после выписки на фоне приема назначенной терапии состояние больного ухудшилось. Пациент госпитализирован скорой медицинской помощью в отделение анестезиологии и реанимации ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова», где проведена пункция и дренирование плевральных полостей. После проведения пункции в мае 2024 г. у пациента отмечалось кровохарканье, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием выявлена тромбоэмболия легочной артерии правого легкого (концентрация D-димеров – 5,219 мкг/мл), тромбоцитопения легкой степени и повышение С-реактивного белка (СРБ), креатинина – 123 мкмоль/л. Обнаружен волчаночный антикоагулянт (в количестве 1,210 усл. ед.). В дальнейшем следовали неоднократные госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», где проводили повторные пункции плевральных полостей. В ходе обследования исключены аутоиммунные заболевания, инфекционные причины, в том числе туберкулез, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, генетическое, ревматологические заболевания. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): перикард уплотнен с мелкими спайками на уровне трабекулярной части правого желудочка (ПЖ), в карманах и полости перикарда – жидкое содержимое с сепарацией листков перикарда до 16–17 мм. По этим резуль-

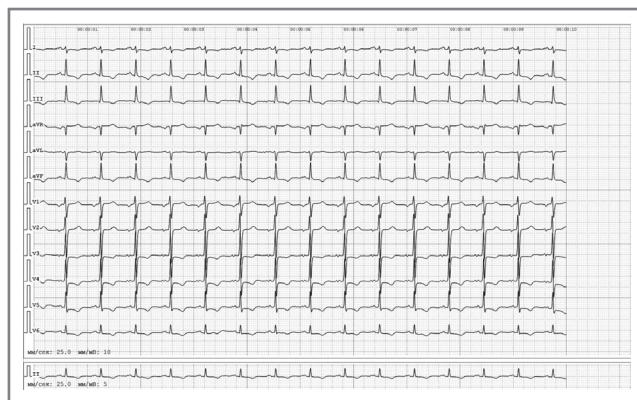


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента К. при поступлении. ЧСС – 92 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Изменения предсердного компонента.

Fig. 2. Patient K's electrocardiogram at admission. Heart rate was 92 bpm; the right axis deviation. Changes in the atrial component.

татам нельзя исключить миокардит, в связи с чем к терапии добавлен преднизолон 50 мг/сут, на фоне чего состояние больного улучшилось. Пациент выписан. Болевой синдром периодически беспокоил, однако не влиял на качество жизни, возможность заниматься физической нагрузкой (ездой на велосипеде, плаванием). Однако на фоне проводимой терапии отмечалось увеличение уровня креатинина до 203,7 мкмоль/л. Терапия ибупрофеном отменена, продолжен прием колхицина и преднизолона. Вместе с тем на фоне приема преднизолона развились симптомы синдрома Иценко–Кушинга (с такими характерными признаками, как лунообразное лицо, стрии на передней брюшной стенке). В сентябре 2024 г. принято решение об отмене преднизолона в течение 20 дней, на фоне чего произошел рецидив перикардита. В октябре была госпитализация пациента в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», где возобновлена терапия преднизолоном 40 мг/сут. По ЭхоКГ отмечалось снижение ФВ до 46,7 %, выпот в полости перикарда, плевральных полостях. На фоне инициации терапии ибупрофеном – повторное увеличение креатинина до 200 мкмоль/л.

Настоящая госпитализация в связи с ухудшением состояния пациента. Лекарственная терапия на момент поступления включала следующие препараты: преднизолон – 40 мг/сут, колхицин – 1 мг/сут, торасемид – 10 мг/сут, ривароксабан – 20 мг/сут, бисопролол – 5 мг/сут, Верошпирон – 25 мг/сут.

В лабораторных анализах при поступлении отмечался лейкоцитоз (на фоне приема преднизолона), СРБ не повышен – 2,1 мг/л, тропонин – 3,1 пг/мл, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида повышен значительно – до 1318 пг/мл.

По данным ЭКГ зарегистрированы изменения предсердного компонента (рис. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ: признаки констриктивно-экссудативного перикардита. Умеренное количество жидкости с признаками организации выпота. Сепарация листков перикарда в диастолу максимально до 1,2–1,7 см у боковой стенки ПЖ из субкостального доступа, до 1,0 см – у верхушки сердца, до 0,8 см – у задней стенки левого желудочка (ЛЖ) из парастерального доступа, до 0,5 см (выпот с признаками организации, гиперэхогенность) – у правого предсердия, у нижней стенки ЛЖ и боковой стенки ЛЖ. Объем выпота составлял примерно 300 мл.

Наблюдалось небольшое расширение левого предсердия. Нарушение продольной систолической деформации. ФВ – 55%. Признаки констриктивного перикардита: смещение межжелудочковой перегородки (МЖП) на выдохе в сторону ЛЖ; респираторная вариабельность диастолического потока на митральном клапане равна 25% (>14,5%); отношение ретро- и антеградного потоков в печеночных венах в конце диастолы на выдохе составляло 1,28 (>0,78); диастолическая скорость движения МЖП: $e' = 21$ см/с (>8 см/с); e' МЖП/ e' бок. = 1,6 (>0,9); признаки выраженного повышения давления в нижней полой вене, центральное венозное давление – 15–20 мм рт. ст.; гиперэхогенность и небольшое утолщение париетального листка перикарда – до 3–4 мм. Двусторонний умеренный гидроторакс (больше справа), небольшой асцит (рис. 3).

По данным кино-МРТ определялось уменьшение размеров обоих желудочков (индекс конечного диастолического объема ЛЖ=44 мл/м² (N=56–80), индекс конечного диастолического объема ПЖ=35 мл/м² (N=45–114). Сократимость миокарда ПЖ была в пределах нормы (48%), ЛЖ – умеренно снижена (47%). После введения контрастного препарата отмечалось его накопление в листках перикарда, наиболее выражено оно наблюдалось вдоль правых отделов сердца в висцеральном листке перикарда. Участков патологического накопления контрастного препарата в миокарде желудочков не выявлено. Признаков отека перикарда и миокарда не обнаружено. В полости перикарда определялось повышенное скопление жидкости, максимальная толщина которого (на уровне основания сердца) – до 18 мм (рис. 4).

Пациенту показан прием квадротерапии хронической сердечной недостаточности, однако назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / антагонистов рецепторов ангиотензина / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора в связи с гипотонией не представлялось возможным. Рекомендовано продолжить прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β -адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Обращала на себя внимание также стойкая гипокалиемия (калий – 3,1 ммоль/л), вероятно ассоциированная с приемом преднизолона. В связи с этим доза спиронолактона увеличена до 150 мг/сут, к терапии добавлена таблетированная форма калия и магния аспарагината (6 таблеток в сутки).

Таким образом, терапия комбинацией НПВС и колхицина у пациента не в состоянии полностью купировать воспалительный процесс в полости сердечной сорочки, кроме того, на фоне приема ибупрофена отмечается значимое повышение концентрации креатина, в связи с чем препарат ранее был отменен. По данным проведенного обследования у пациента подтвержден диагноз ИРП. Вследствие частых рецидивов перикардита на фоне противовоспалительной терапии колхицином, преднизолоном больному показана специфическая противовоспалительная терапия высокоактивным ингибитором ИЛ-1 для снижения риска повторных рецидивов, развития тампонады сердца и констриктивного перикардита.

Клинический случай 2

Пациентка С. 49 лет поступила в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» 07.02.2025 с жалобами на боли в эпигастральной области, за грудиной с иррадиацией в левое плечо, лопатку без связи с провоцирующими факторами длительностью примерно несколько минут, общую слабость, сопровождающуюся повышенной потливостью, снижение толерантности к нагрузкам, одышку при ускорении темпа ходьбы.

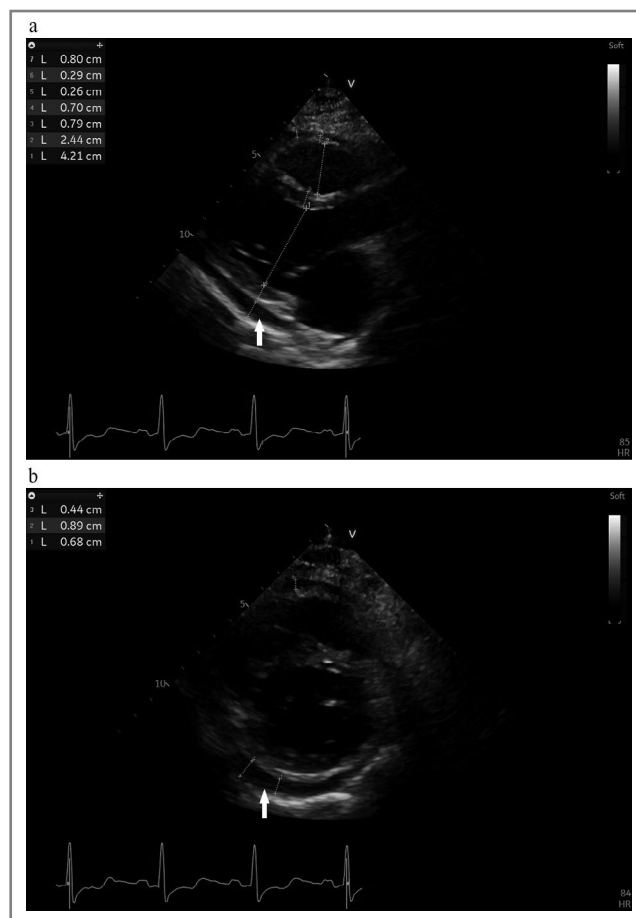


Рис. 3. Данные ЭхоКГ пациента К.: а – парастеральная проекция по длинной оси ЛЖ; б – апикальная проекция по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов.

Fig. 3. Patient K's echocardiogram data: а – parasternal view along the long axis of the LV; б – apical view along the short axis of the LV at the level of the basal segments.

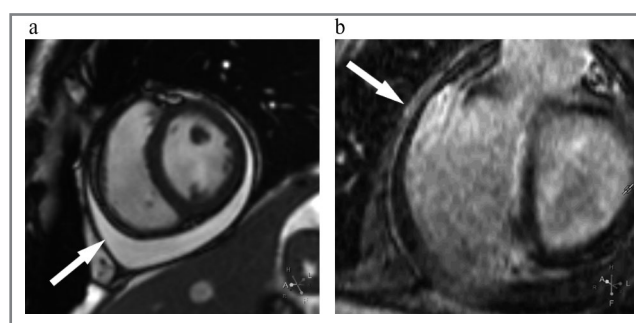


Рис. 4. Результаты МРТ пациента К.: а – кино-МРТ, короткая ось ЛЖ, определяется скопление жидкости между листками перикарда; б – отсроченное контрастирование, короткая ось ЛЖ. Стрелка указывает на контрастирование листка перикарда вдоль базального сегмента свободной стенки ПЖ.

Fig. 4. Patient K's MRI results: а – cine-MRI, short axis of the LV, fluid accumulation between the pericardial layers; б – delayed contrast-enhanced MRI, short axis of the LV. The arrow indicates the contrast uptake of the pericardial layer along the basal segment of the free wall of the RV.

По поводу аденокистозного рака левой околоушной железы в 2009, 2011, 2016 г. проводилось оперативное лечение, в 2016 г. – дистанционная фокусная лучевая терапия. В декабре 2021 г. перенесла ОРВИ, получен отрицательный результат на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции. В январе 2022 г. зарегистрировано немотивированное снижение веса на 5 кг за 2 нед. С этого времени пациентка отмечала повышенную утомляемость, ночную потливость, одышку. В мае 2022 г. больная госпитализирована по месту жительства. При обследовании выявлено: гемоглобин – 65 г/л, скорость оседания эритроцитов – 16 мм/ч, железо – 2,4 мкмоль/л, повышение уровня креатинфосфокиназы – до 626,8 Ед/л. По данным ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. По данным ЭхоКГ: жидкость в полости перикарда без количественного определения объема, глобальная и локальная сократимость – в норме. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и органов брюшной полости данных, подтверждающих наличие объемных образований, не получено. Установлен диагноз: «Железодефицитная анемия тяжелой степени». Проведен онкопоиск в связи с анемией, данных, свидетельствующих об онкологическом процессе, не получено. По результатам позитронной эмиссионной томографии от 2022 г. данных о наличии опухолевой ткани с гетерометаболической активностью радиофармпрепарата 18F-ФДГ не получено. Назначены: Верошпирон, торасемид, препараты железа с некоторым эффектом.

Повторное ухудшение состояния зафиксировано в начале мая 2023 г. (после перенесенной ОРВИ). Рецидивировали жалобы на общую слабость, профузную потливость при привычной физической нагрузке и ночью во время сна, дискомфорт, давящие боли в левой половине грудной клетки, озноб. Повышение температуры тела отрицает. Назначена терапия ибупрофеном 1200 мг, колхицином 1 г – клинически без эффекта. Через 6 мес по данным ЭхоКГ наблюдалось расхождение листков перикарда более 10 мм. В сентябре 2023 г. пациентка госпитализирована в отделение ревматологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» г. Санкт-Петербурга. В ходе обследования выявлены: антинуклеарный фактор (март 2023 г.) – 1:160. Других критериев, подтверждающих наличие системных заболеваний соединительной ткани, не получено. С учетом отсутствия эффекта от лечения к терапии НПВС и колхицином добавлены азатиоприн – 100 мг/сут, метилпреднизолон – 16 мг/сут. На фоне снижения дозы препаратов (метилпреднизолона – 8 мг, азатиоприна – 100 мг) клинически отмечала ухудшение общего самочувствия. В сентябре 2024 г. по результатам ЭхоКГ зарегистрировано расхождение листков перикарда до 8 мм с нитями фибрина по нижней стенке. Скорость оседания эритроцитов составляла 67 мм/ч. Увеличена доза ГКС. В настоящее время принимает азатиоприн – 100 мг/сут, метилпреднизолон – 14 мг/сут. По данным ЭхоКГ от июня 2024 г. – сепарация листков перикарда до 5 мм. Неоднократно консультирована ревматологом, онкологом, фтизиатром, инфекционистом – все сопутствующие заболевания исключены. Госпитализация в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» осуществлена в связи с перечисленными жалобами. Лекарственная терапия на момент поступления: метилпреднизолон – 14 мг/сут, азатиоприн – 100 мг/сут, омега-3 – 20 мг/сут.

Для дифференциации генеза заболевания амбулаторно проведено обследование: выполнены анализы методом полимеразной цепной реакции на выявление специфических агентов, таких как парвовирусы В19, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа, вирус герпеса



Рис. 5. Электрокардиограмма при поступлении пациентки С.: ЧСС – 58 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца. Особенности внутрисердечного проведения.

Fig. 5. Patient C's electrocardiogram at admission: Heart rate was 58 bpm, normal axis. Features of intraventricular conduction.

6-го типа, вирус Эпштейна–Барр, антитела к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов – отрицательные. Вирусная этиология перикардита исключена. Пациентка консультирована онкологом: данных, свидетельствующих об онкологическом процессе, в ходе дообследования не получено. Анализ крови на антинуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, квантифероновый тест – отрицательные. При обследовании в отделении по данным ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ значимых нарушений сердечного ритма не выявлено (**рис. 5**).

По данным трансторакальной ЭхоКГ: зарегистрировалась сепарация листков перикарда в области атриовентрикулярной борозды, по переднебоковым стенкам правых камер – до 5–6 мм. Объем жидкости составлял приблизительно 200 мл. ФВ – 60%, зон нарушения локальной сократимости нет (**рис. 6, а, б**).

Для исключения гемодинамически значимого поражения коронарных артерий 12.02.2025 больной проведена коронароангиография, по результатам которой коронарные артерии интактны.

Пациентка консультирована эндокринологом. С учетом развития стероидного остеопороза рекомендовано постепенное снижение дозы ГКС под контролем клинической симптоматики перикардита и перевод на альтернативную терапию. Ревматологом исключены системные заболевания соединительной ткани как причина развития перикардита, а также постлучевой перикардит. Рекомендована инициация терапии блокаторами ИЛ-1, при положительном эффекте – постепенное снижение метилпреднизолона с сохранением приема азатиоприна.

Таким образом, по данным проведенного обследования, у пациентки подтвержден диагноз ИРП. Принимая во внимание наличие рефрактерности к лечению препаратами группы НПВС (ибупрофеном) и колхицином, рецидивирование перикардита при попытках снижения доз метилпреднизолона и азатиоприна, а также развитие осложнений на фоне длительной терапии метилпреднизолоном (синдрома Иценко–Кушинга и стероидного остеопороза), для снижения риска повторных рецидивов, развития тампонады сердца и констриктивного перикардита пациентке показана специфическая противоспалительная терапия ингибитором ИЛ-1 гофликциептом.

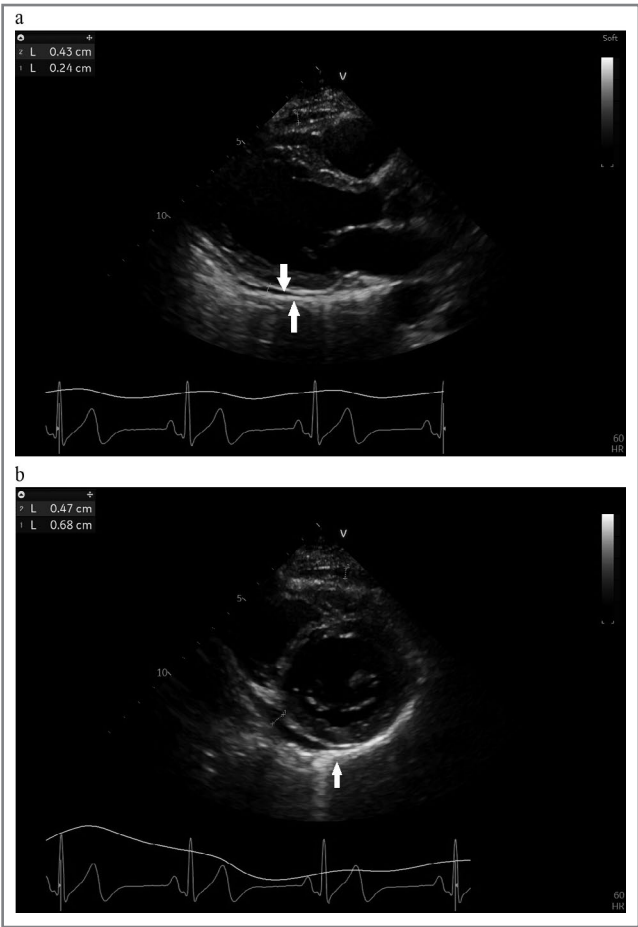


Рис. 6. Результаты ЭхоКГ пациентки С.:
а – парастеральная проекция по длинной оси ЛЖ, жидкость по задней стенке ЛЖ; б – апикальная позиция по короткой оси ЛЖ, гиперэхогенность листков перикарда.

Fig. 6. Patient C’s echocardiogram results: а – parasternal view along the long axis of the LV, fluid along the posterior wall of the LV; б – apical position along the short axis of the LV, hyperechogenicity of the pericardial layers.

Обсуждение

Представленные нами примеры описывают возможные трудности, возникающие на фоне назначения стандартной терапии ИРП, связанные с неэффективностью базисной терапии и развитием побочных эффектов.

Первый случай демонстрирует развитие побочных эффектов на фоне длительного приема НПВС, в частности нарушение функции почек. Кроме сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений, возникающих при длительном применении НПВС, может наблюдаться ряд других осложнений [20]. Они могут быть вызваны как острым повреждением почек, встречающимся в 1% случаев, так и хронической болезнью почек, что включает в себя электролитные нарушения, гломерулонефрит и другие патологические состояния [21]. В то же время длительный прием ГКС ассоциирован с развитием таких осложнений, как синдром Иценко–Кушинга. Синдром Кушинга характеризуется повышенной смертностью и различными сопутствующими заболеваниями с выраженным влиянием на качество жизни, например метаболическими и нейропсихиатрическими расстройствами, нарушениями репродуктивной сферы, дерматологическими проявлениями, а также осложнениями

Таблица 1. Частота развития осложнений на фоне приема НПВС

Table 1. Complication rate with NSAIDs		
Осложнения	Количество осложнений, %	Патогенез
НПВС-ассоциированная диспепсия	10–40	Повышение проницаемости слизистой оболочки желудка для H ⁺ , контактное действие НПВС
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2 в почках, снижение синтеза ПГ и простаглицлина
НПВС-нефропатия	~1	Блокада ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в тканях почек
НПВС-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий
Послеоперационные кровотечения	0,5–1	Блокада ЦОГ-1 и снижение синтеза тромбосана A2

Примечание. ЦОГ – циклооксигеназа, ПГ – простаглицлин.

со стороны опорно-двигательного аппарата [22]. К последним относятся остеопороз, переломы и миопатия [22, 23]. ГКС способствуют развитию остеопороза за счет апоптоза в остеобластах и остеоцитах из-за активации протеолитического фермента каспазы-3 [24] и могут также влиять на метаболизм и функцию остеоцитов [25], изменяя модуль упругости, окружающий лакуны остеоцитов, и вызывая снижение соотношения минералов к матриксу в тех же областях с увеличением размера лакун. Степень нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата зависит в основном от времени воздействия и концентрации ГКС [26].

Во 2-м случае представлено нередкое развитие рефрактерности к НПВС. Однако нельзя исключить того, что ухудшение состояния пациента, связанное с железодефицитной анемией, усугубилось на фоне приема НПВС в связи с развитием гастропатии. Наиболее частым проявлением НПВС-индуцированной энтеропатии может являться наличие железодефицитной анемии [27]. По результатам нескольких метаанализов представлены данные об увеличении относительного риска развития тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме НПВС: так, у пациентов, принимающих НПВС, этот риск в 3–4 раза выше по сравнению с таковым у больных, не получающих терапию препаратами данной группы [28, 29]. Частота встречаемости НПВС-ассоциированных осложнений на фоне длительной терапии представлена в табл. 1 [27].

Попытка присоединения к терапии ГКС привела к развитию остеопороза у пациента, что делает невозможным продолжение данного лечения.

Колхицин традиционно используется в терапии перикардитов, противовоспалительный эффект данного препара-

Таблица 2. Частота развития осложнений на фоне приема колхицина

Table 2. Complication rate with colchicine

Осложнения	Показатель, %
Диарея	19,0
Другие расстройства желудочно-кишечного тракта	17,6
Нарушения функции печени	1,9
Миопатии, мышечная слабость, боли в мышцах	4,2
Гематологические нарушения	0,6
Сенсорные нарушения	1,1
Инфекционные заболевания	0,4

рата реализуется посредством совершенно иных патофизиологических механизмов по сравнению с ГКС и НПВС. Кроме того, колхицин подавляет хемотаксис и активность нейтрофилов в ответ на сосудистое повреждение, подавляет сигнализацию инфламмасом и снижает выработку активного ИЛ-1 β , снижает взаимодействие и агрегацию нейтрофилов и тромбоцитов, тем самым оказывает быстрое противовоспалительное действие [30–32]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований показана частота развития осложнений на фоне длительной терапии колхицином при ряде заболеваний, в том числе и при перикардитах. Всего в исследовании проанализированы данные 8659 пациентов. Перечень побочных эффектов, по данным метаанализа, представлен в **табл. 2** [32, 33]. В связи с этим нельзя отрицать наличие сложностей при применении колхицина в определенных группах риска, в том числе у больных с нарушением функции печени и почек.

Заключение

Таким образом, патогенетическая терапия ИРП, основанная на гиперактивации каскадного пути ИЛ-1, представляется крайне важной не только из-за того, что такой вид лечения позволяет добиться значимого улучшения клинических исходов, но и вследствие частого развития побочных эффектов на фоне длительного использования колхицина, НПВС и ГКС. Противовоспалительная терапия ингибитором ИЛ-1 может рассматриваться в качестве препарата терапии 1-й линии. Соответственно, определен-

ным группам пациентов с высоким риском возникновения специфических нежелательных явлений гофликицепт может рекомендоваться как препарат терапии 1-й линии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Р-фарм».

Conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company R-Pharm.

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 «Р-фарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company R-Pharm. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

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

ГКС – глюкокортикостероид
ИЛ – интерлейкин
ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЖ – правый желудочек
СРБ – С-реактивный белок
ФВ – фракция выброса
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

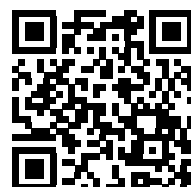
1. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: Still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13(6):839-44. DOI:10.1007/s11739-018-1907-x

2. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9936):2232-7. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62709-9

3. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология.* 2021;61(1):727 [Myachikova VYu,

- Maslyansky AL, Moiseeva OM. Is idiopathic recurrent pericarditis a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a plan for a randomized, placebo-controlled trial to evaluate the therapeutic efficacy and safety of an IL-1 blocker (RPH-104). *Cardiology*. 2021;61(1):72-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1475
4. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021
 5. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*. 2015;101(14):1159-68. DOI:10.1136/heartjnl-2014-306362
 6. Zipes D, Libby P, Bonow R, et al. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 2-Volume Set, 11th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
 7. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):5-13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-2-5-132
 8. Lazaros G, Antonatou K, Vassilopoulos D. The therapeutic role of interleukin-1 inhibition in idiopathic recurrent pericarditis: Current evidence and future challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:78. DOI:10.3389/fmed.2017.00078
 9. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74(2):181-9. DOI:10.1016/j.cyt.2015.02.025
 10. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):397-411. DOI:10.1038/nri3452
 11. Rieber N, Gavrillov A, Hofer L, et al. A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. *Clin Immunol*. 2015;157(1):56-64. DOI:10.1016/j.clim.2015.01.003
 12. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477-89. DOI:10.1087/jcardio.2021.1.n1475
 13. van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EF, et al. Perception of self: Distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(8):483-92. DOI:10.1038/nrrheum.2015.60
 14. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1α: A comprehensive review on the role of IL-1α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(3):102763. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102763
 15. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: A case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1494-5. DOI:10.1093/rheumatology/key077
 16. García-García G, Fernández-Auzmendi V, Olgado-Ferrero F, et al. Acute miopericarditis as the presenting feature of adult-onset Still's disease. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2012;8(1):31-3 (in Spanish). DOI:10.1016/j.reuma.2011.03.002
 17. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Гайдукова И.З., и др. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. *Современная ревматология*. 2016;10(1):31-6 [Myachikova VYu, Maslyansky AL, Gaydukova IZ, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Sovremennaya Revmatologia* = *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):31-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-1-31-36
 18. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for Recurrent pericarditis: High versus Low doses: A nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064
 19. Cantarini L, Lucherini OM, Frediani B, et al. Bridging the gap between the clinician and the patient with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):827-36. DOI:10.1177/039463201102400402
 20. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124-30. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2028-0107
 21. Ziya Şener Y, Okşul M. Effects of NSAIDs on kidney functions and cardiovascular system. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):302. DOI:10.1111/jch.13769
 22. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: Current state. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):611-29. DOI:10.1016/S2213-8587(16)00086-3
 23. Reinke M. Myopathy associated with Cushing's syndrome: It's time for a change. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):564-71. DOI:10.3803/EnM.2021.1069
 24. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LJ, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes, causing their apoptosis and reducing bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145(4):1835-41. DOI:10.1210/en.2003-0990
 25. Lane NE, Yao W, Baloch M, et al. In mice treated with glucocorticoid therapy, local changes in the properties of trabecular bone material and the size of osteocyte lacunae were observed, which were not observed in mice treated with placebo or deficient in estrogen. *J Bone Miner Res*. 2006;21(3):466-76. DOI:10.1359/JBMR.051103
 26. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of action of glucocorticoids in bones. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:73-81. DOI:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04204.x
 27. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology*. 2015;9(1):4-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 28. Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, et al. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(8):849-56. DOI:10.1016/j.joca.2007.06.012
 29. Каратеев А.Е., Мороз Е.В. Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВС? *Терапевтический архив*. 2018;90(5):50-4 [Karateev AE, Moroz EV. Do glucocorticoids affect the development of ulcers and erosions of the upper gastrointestinal tract in patients taking NSAIDs? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(5):50-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890550-54
 30. Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the heart: Going beyond the limits. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1817-25. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.726
 31. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – Updated information on the mechanisms of action and therapeutic use. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
 32. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, et al. Side effects of oral colchicine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):28. DOI:10.1186/s13075-020-2120-7
 33. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924-32. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00222-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Использование пищевых продуктов на основе растительного белка для коррекции паттернов питания при алиментарно-зависимых заболеваниях: возможности и перспективы

С.В. Морозов^{✉1,2}, В.И. Пилипенко¹, В.А. Исаков¹, А.Н. Сасунова¹, А.А. Гончаров¹, А.А. Кочеткова¹

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Возможности использования пищевых продуктов на основе растительного белка для коррекции паттернов питания при алиментарно-зависимых заболеваниях (АЗЗ) органов пищеварения изучены недостаточно. Целью обзора является анализ данных литературных источников для определения возможностей использования продуктов на основе растительного белка с целью коррекции паттернов питания при наиболее распространенных АЗЗ органов пищеварения. Проведен поиск в базах данных PubMed/Medline, Embase, Google Scholar, CyberLeninka, Elibrary с ключевыми словами, соответствующими целям исследования. Выявлено 314 исследований, однако после исключения дублирующихся публикаций и анализа релевантных данных включены в исследование 66 работ. Результаты анализа показали возможную пользу от использования растительного белка, что может иметь клиническое значение при таких заболеваниях, как метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника. Приведены данные об адекватности рационов с включением растительного белка и возможные нежелательные явления при их применении. Затронуты технологические и экономические перспективы использования продуктов на основе растительных белков для коррекции паттернов питания у больных с АЗЗ органов пищеварения.

Ключевые слова: пищевые паттерны, растительный белок, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника

Для цитирования: Морозов С.В., Пилипенко В.И., Исаков В.А., Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Кочеткова А.А. Использование пищевых продуктов на основе растительного белка для коррекции паттернов питания при алиментарно-зависимых заболеваниях: возможности и перспективы. Терапевтический архив. 2025;97(8):727–734. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203302

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The use of plant protein-based foods for the correction of dietary patterns in alimentary-dependent diseases: opportunities and prospects. A review

Sergey V. Morozov^{✉1,2}, Vladimir I. Pilipenko¹, Vasily A. Isakov¹, Armida N. Sasunova¹, Alexey A. Goncharov¹, Alla A. Kochetkova¹

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Idiopathic recurrent pericarditis is a rare pathology characterised by recurrent inflammation in the cardiac cavity. Treatment of recurrent pericarditis is The possibilities of using food products based on vegetable protein to correct nutritional patterns in alimentary-dependent diseases (ADDs) of the digestive system have not been sufficiently studied. The purpose of the review is to analyze the literature data to determine the possibilities of using vegetable protein products to correct nutritional patterns in the most common ADDs of the digestive system. We searched the PubMed/MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, CyberLeninka, and Elibrary databases with keywords corresponding to the study goals. There were 314 studies identified; however, after excluding duplicate publications and analyzing relevant data, 66 papers were included. The analysis results showed a possible benefit from using vegetable protein, which may be of clinical importance in diseases such as metabolically associated fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, and irritable bowel syndrome. Data on the adequacy of diets with vegetable protein and possible adverse events during their use are presented. The technological and economic prospects of using products based on vegetable proteins to correct nutritional patterns in patients with ADDs of the digestive system are addressed.

Keywords: nutritional patterns, vegetable protein, metabolically associated fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome

For citation: Morozov SV, Pilipenko VI, Isakov VA, Sasunova AN, Goncharov AA, Kochetkova AA. The use of plant protein-based foods for the correction of dietary patterns in alimentary-dependent diseases: opportunities and prospects. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(8):727–734. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203302

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Морозов Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: morosoffsv@mail.ru

Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Исаков Василий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

✉ **Sergey V. Morozov.** E-mail: morosoffsv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-3058

Vladimir I. Pilipenko. ORCID: 0000-0001-5632-1880

Vasily A. Isakov. ORCID: 0000-0002-4417-8076

Введение

Алиментарно-зависимые заболевания (АЗЗ) – болезни, обусловленные неадекватным по сравнению с физиологическими потребностями поступлением в организм пищевых веществ [1]. Спектр таких заболеваний достаточно широк и включает артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и другие болезни. Учитывая накопленные данные о роли факторов питания в патогенезе заболеваний гастроэнтерологического профиля, к АЗЗ органов пищеварения относят, в том числе, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и синдром раздраженного кишечника (СРК), которые широко распространены и в совокупности обуславливают до 70% обращений в медицинские учреждения первичного звена.

Считается, что АЗЗ являются наиболее частой причиной длительной нетрудоспособности, а в ряде случаев – смертности [2]. Данные многочисленных эпидемиологических и интервенционных исследований свидетельствуют о том, что коррекция питания может способствовать профилактике и составлять основу лечения АЗЗ [3]. В питании современного человека при значимом избытке продуктов животного происхождения и связанного с ним приема в пищу насыщенных жиров (с 1998 по 2018 г. увеличилось в 1,5 раза) потребление традиционных источников растительного белка, например из группы бобовых, стало существенно ниже уровней, характерных для паттернов питания, ассоциированных со здоровьем (средиземноморская диета, диета DASH, скандинавский тип питания, окинавская [японская] диета и др.) [4–6]. В большинстве национальных рекомендаций по питанию в рамках снижения риска заболеваемости и смертности от АЗЗ предлагается замена в рационе красного мяса и мясных деликатесов продуктами растительного происхождения [7, 8]. Вместе с тем ограничение потребления продуктов животного происхождения может сопровождаться уменьшением не только жиров, но и белка, что в свою очередь может способствовать развитию патологических состояний, обусловленных дефицитом белка, и саркопении. Одним из подходов к решению этой проблемы является производство заменителей мяса на основе растительных источников белка, имитирующих органолептические свойства продукции животного происхождения, позволяющих отказаться от ее потребления без существенного изменения пищевых привычек или ухудшения восприятия пищи [6]. Однако в настоящее время данных о возможностях использования подобных продуктов питания при АЗЗ органов пищеварения недостаточно, что и предопределило выбор темы исследования.

Цель исследования – анализ данных литературных источников для определения возможностей использования продуктов на основе растительного белка с целью коррекции паттернов питания при наиболее распространенных АЗЗ органов пищеварения.

Материалы и методы

Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed/Medline, Embase, Google Scholar, CyberLeninka, Elibrary с использованием ключевых слов «неалкогольная жировая болезнь печени», «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени», «синдром раздраженного кишечника», «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» в сочетании с такими, как «растительный белок», «вегетарианская диета» и их англоязычными эквивалентами. При включении в анализ принимали во внимание наличие описания применявшегося воздействия, анализируемых исходов, данные статистической обработки результатов. Дублирующиеся публикации исключали из анализа. Ограничения по дате и языку публикации в ходе их анализа не применяли. Ввиду разнородности результатов исследований, обусловленной гетерогенностью нозологических форм, демографических характеристик исследуемых групп, невозможностью полного учета как клинической картины, сопутствующих заболеваний и применявшихся видов лечения, так и вариативности методов получения данных, материал структурирован в соответствии с ключевыми элементами, отвечающими цели проведенного обзора.

Результаты

В ходе работы выявлено 314 исследований. После исключения дублирующихся публикаций и анализа релевантных проанализированы 66 исследований, включенных в обзор и сгруппированных с учетом его цели.

Использование продуктов на основе растительного белка при МАЗБП

МАЗБП (ранее – неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП) – одно из самых распространенных хронических заболеваний печени в мире, которое встречается у 25–30% взрослого населения [9]. Для этого заболевания характерны избыточное накопление жира в печени при отсутствии значительного потребления алкоголя, тесная взаимосвязь с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией и другими проявлениями метаболического синдрома. Изменение образа жизни и диеты считается терапией 1-й линии при МАЗБП: снижение массы тела (МТ) при следовании рекомендациям по диете и увеличение физической активности достоверно уменьшают количество жировой ткани в печени и способствуют улучшению биохимических показателей крови. Однако оптимальный состав рациона (особенно соотношение жиров, углеводов и источников белка) для профилактики и лечения МАЗБП остается предметом исследований [10, 11]. Потребление белка рассматривается как важный фактор в патогенезе МАЗБП. Так, показано, что использование высокобелковых диет (~30% суточной калорийности рациона обеспечивалось за счет белка) способствовало снижению МТ, уменьшению количества жира в ткани печени

Информация об авторах / Information about the authors

Сасунова Армида Нисановна – врач-эндокринолог
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Armida N. Sasunova. ORCID: 0000-0001-8896-5285

Гончаров Алексей Александрович – мл. науч. сотр. отделения
гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Alexey A. Goncharov. ORCID: 0000-0002-8099-8602

Кочеткова Алла Алексеевна – чл.-кор. РАН, д-р техн. наук,
проф., зав. лаб. пищевых биотехнологий и специализированных
продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Alla A. Kochetkova. ORCID: 0000-0001-9821-192X

(относительное снижение составило 36% за 6 нед) и увеличению чувствительности рецепторов жировой ткани к инсулину, что приводило к уменьшению проявлений синдрома инсулинорезистентности – одного из ключевых факторов патогенеза МАЖБП [12]. Однако источник белка (животного или растительного происхождения) имеет, по-видимому, существенное значение с точки зрения аккумуляции жира в печени и влияния на сопутствующие метаболические факторы риска [10]. Как эпидемиологические исследования, так и данные исследований на животных свидетельствуют о том, что потребление животного белка может сопровождаться негативными изменениями гистологической картины печени, в то время как использование белков растительного происхождения (которое обычно сопровождается увеличением в рационе пищевых волокон, ненасыщенных жиров и флавоноидов) может оказывать протективное действие в отношении развития МАЖБП [13–16].

Различные источники растительного белка (соя, горох, рис, конопля) в целом показывают сопоставимые результаты. Однако данные текущего анализа публикаций взаимосвязи потребления растительных белков и МАЖБП свидетельствуют о том, что к настоящему времени большая часть экспериментальных и клинических исследований посвящена исследованию влияния белка сои. При этом большинство из опубликованных работ свидетельствуют о значимой пользе в отношении проявлений заболевания при использовании в пищу изолята соевого белка или продуктов на основе сои. Так, в исследовании, включавшем 24 622 участника, выявлено, что вероятность обнаружения стеатоза печени по данным ультразвукового исследования уменьшалась параллельно с увеличением кратности потребления продуктов из сои: относительный риск (ОР) 0,94 (95% доверительный интервал – ДИ 0,83–1,07) – при использовании 1 раз в неделю, ОР 0,88 (95% ДИ 0,78–0,99) – при потреблении 2–3 раза в неделю, ОР 0,75 (95% ДИ 0,65–0,87) – если такие продукты потребляли более 4 раз в неделю ($p < 0,0001$) [17]. Использование изолята соевого белка в составе высокожирового рациона сопровождалось меньшим накоплением триглицеридов в печени и увеличением чувствительности к инсулину у грызунов по сравнению с контрольной группой, в рационе которой белок представлен казеином [18]. Подобные эффекты могут быть обусловлены аминокислотным составом соевого белка, например значительным количеством аргинина, и содержанием в сое изофлавонов, таких как генистеин и даидзеин [16, 19].

Результаты метаанализа 13 доклинических исследований и 5 рандомизированных клинических исследований продемонстрировали значительное улучшение биохимических показателей функции печени на фоне употребления продуктов, содержащих соевый белок (достоверное уменьшение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, триглицеридов) по сравнению с контрольной группой [20]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [21], что может свидетельствовать о перспективности использования продуктов, содержащих соевый белок, для лечения МАЖБП.

Несмотря на отсутствие клинических данных, исследования на животных свидетельствуют о возможности снижения активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и концентрации триглицеридов сыворотки крови в экспериментальных моделях МАЖБП при использовании белка гороха [15, 22]. С учетом экспериментальных данных потребление белка гороха при

НАЖБП представляется перспективным, особенно вследствие его аминокислотного состава (высокого содержания лизина, аргинина, валина, лейцина и изолейцина) и низкой аллергенности.

Рисовый белок также продемонстрировал благоприятные эффекты в экспериментальных моделях МАЖБП. При его использовании достигнуто более значительное уменьшение количества триглицеридов печени по сравнению с группой грызунов, получавшей сывороточный белок [23–25]. Рисовый белок оказывает гиполипидемические и гепатопротекторные эффекты в доклинических исследованиях. Механизмы его действия еще находятся на стадии исследования, но могут включать модуляции активности транспортных белков жира, например CD36 и FATP, и улучшение системных метаболических параметров. С клинической точки зрения рисовый белок может быть перспективным, особенно для тех пациентов, которые не переносят сою.

Анализ исследований эффективности коррекции паттернов питания при НАЖБП с использованием растительного белка. Ранее упомянутое сравнительное исследование высокобелковых диет при НАЖБП/МАЖБП, продемонстрировавшее эффективность такого подхода к лечению [12], определило интерес к модификации паттернов питания у больных МАЖБП с включением растительных белков в качестве действующего фактора. При анализе данных Роттердамского когортного исследования выявлено, что приверженность соблюдению диеты с преимущественным употреблением растительной пищи, высоким содержанием пищевых волокон сопровождалась высокой вероятностью регресса НАЖБП в течение ~4,4 года [26]. Участники исследования, которые придерживались диеты, богатой овощами, фруктами, цельными злаками и растительными белками (с меньшим потреблением животных жиров), с большей вероятностью достигали уменьшения жирового гепатоза при повторном ультразвуковом исследовании, независимо от изменения МТ. Даже без существенного снижения МТ использование растительных белков и пищевых волокон может способствовать уменьшению выраженности стеатоза печени и инсулинорезистентности, более низкой вероятности выявления МАЖБП [10].

Использование продуктов на основе растительного белка при ГЭРБ

ГЭРБ – заболевание, характеризующееся регулярно повторяющимся забросом желудочного содержимого в пищевод и сопровождающееся развитием спектра клинических проявлений, включающих как типичные симптомы (изжогу и отрыжку кислым), так и в ряде случаев повреждение слизистой оболочки пищевода, полости рта, ЛОР-органов и дыхательной системы [27]. Заболевание имеет высокую распространенность, которая составляет до 27% взрослого городского населения [28]. Ввиду тесной взаимосвязи возникновения симптомов ГЭРБ с приемом пищи и зависимостью частоты возникновения от употребления ряда продуктов, заболевание относят к АЗЗ [29]. Особенности фактического питания у больных ГЭРБ характеризуются избыточным потреблением жиров и белков животного происхождения, а также недостатком в рационе пищевых волокон [30, 31]. Наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что вегетарианская или веганская диета связана с меньшим количеством симптомов и осложнений ГЭРБ по сравнению с диетами, содержащими продукты животного происхождения [32–36]. Более того,

приверженность не-веганской диете сопровождалась более высокими шансами выявления ГЭРБ: ОР 1,96 (95% ДИ 1,22–3,17); $p=0,006$ [33]. Однако подобные диеты, содержащие преимущественно растительный белок, могут включать и большое количество других функциональных пищевых ингредиентов (например, пищевые волокна, фитонутриенты), которые также могут оказывать действие на моторику пищевода, изменять чувствительность его рецепторного аппарата к рефлюксату и модифицировать риски повреждения слизистой оболочки [37, 38]. Данных о влиянии растительного белка на моторику пищевода и течение ГЭРБ недостаточно. По данным небольшого перекрестного сравнительного исследования с использованием рН-импедансометрии, после стандартных приемов пищи на основе растительного белка общее количество рефлюксов, кислых рефлюксов и время экспозиции кислоты в пищеводе в течение первого часа после еды были меньше, чем после приема эквивалентной по калорийности и макронутриентному составу пищи, в которой белок был животного происхождения. Более того, употребление животных белков сопровождалось развитием симптомов ГЭРБ у большего числа больных [39]. Считается, что растительные белки способствуют более быстрой эвакуации содержимого из желудка, тем самым уменьшая риск рефлюкса, а растительный жир, содержащийся в растительной пище (и употребляется вместе с белком), в меньшей степени стимулирует выработку холецистокинина, который способствует уменьшению тонуса нижнего пищеводного сфинктера [40]. В плацебо-контролируемом исследовании обогащение рациона изолятом соевого белка (в составе комплексного продукта) приводило к улучшению показателей качества жизни больных ГЭРБ на 13% в сравнении с плацебо по данным опросника QOLRAD за счет уменьшения частоты возникновения симптомов [41]. В доступной литературе нами не выявлено специальных исследований, в которых бы проводилась дифференцированная оценка влияния растительных белков различного происхождения (например, горохового или рисового) с точки зрения влияния на симптомы ГЭРБ. Однако в ряде источников, базирующихся на данных самостоятельной оценки пациентами своего самочувствия, показано уменьшение частоты и выраженности симптомов заболевания при использовании изолятов растительных белков (например, гороховых протеиновых коктейлей) взамен аналогичных на основе молочной сыворотки [42]. В доступной литературе мало интервенционных исследований, в которых бы оценивали эффективность включения продуктов на основе растительного белка при ГЭРБ. В одном из исследований использование преимущественно средиземноморской диеты (с белковым компонентом преимущественно растительного происхождения) характеризовалось той же эффективностью при рефлюкс-ассоциированном ларингите, что и назначение ингибиторов протонной помпы, однако эти данные требуют дополнительного подтверждения [43].

В целом, в настоящее время невозможно надежно обосновать необходимость замены животного белка растительным у больных ГЭРБ ввиду недостаточного количества результатов хорошо спланированных исследований, в особенности интервенционных. Тем не менее модификация паттернов питания для этой категории больных может быть физиологически обоснована, учитывая данные цитируемых ранее работ. Представляется перспективным проведение рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы сравнивалась эффективность

включения в рацион больных ГЭРБ белков различного происхождения с оценкой влияния на симптомы заболевания, моторику пищевода, а также в которых исследовалась бы возможная польза использования этого фактора в качестве дополнения медикаментозной терапии. Кроме того, целесообразно оценить действие некоторых отдельных растительных белков, например овсяного или картофельного, в составе которых содержится значительное количество глутамина, который может обладать противовоспалительной активностью и способствовать улучшению репаративных процессов при рефлюкс-эзофагите [44].

Влияние пищевых продуктов на основе растительного белка на клинические проявления СРК и СИБР

СРК – распространенное функциональное заболевание, характеризующееся абдоминальной болью (АБ), связанной с изменениями моторной функции кишечника (диарея/запор или неустойчивый стул) при отсутствии признаков органической патологии. Питание играет ключевую роль в динамике симптомов СРК, а у 2/3 пациентов установлено наличие пищевых триггеров их симптомов [45]. Если раньше диетологические рекомендации при СРК были акцентированы на углеводах (диета FODMAPs), то в настоящее время выявлено множество факторов значимого влияния на клинические проявления СРК белковой пищи [46, 47]. Течение СРК часто осложняется развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, что вызывает вздутие живота, боль и изменения консистенции стула. СИБР часто рецидивирует после лечения, а также для него характерно снижение пищевого разнообразия, соответственно, соблюдение диетологических рекомендаций является решающим фактором в его лечении [46].

АБ при СРК может быть обусловлена растяжением кишки при избыточном газообразовании или иммунными реакциями специфических белков пищи. У пациентов с СРК в стадии ремиссии на безглютеновой диете наблюдали значимое усиление боли и других симптомов СРК через неделю после введения хлеба, содержащего глютен, по сравнению с группой, получавшей плацебо [48]. Когда у пациентов с СРК разрешились симптомы при использовании строгой FODMAPs-диеты, введение глютена в пищу не способствовало появлению симптомов по сравнению с контрольной группой, получавшей сывороточный протеин или плацебо [48]. Таким образом, глютен может провоцировать АБ у некоторых пациентов с СРК. Если истинная пищевая аллергия (опосредованная иммуноглобулином Е) при СРК встречается редко, то гиперчувствительность к бобовым может провоцировать боль и вздутие живота из-за наличия в них, помимо белков, сбраживаемых галактоолигосахаридов [45, 47]. Неусвоенные белки в толстой кишке ферментируются с образованием сероводорода, фенолов, аммиака, которые усиливают боли от вздутия живота и оказывают токсическое влияние на кишечный эпителий. Однако ассоциация с нарушенным всасыванием белка подтверждена только для неприятного отхождения газов, а не для АБ или нарушений моторики кишки.

При СРК с диареей употребление глютена способствует учащению стула и уменьшению его плотности [48]. Предполагаемые механизмы этого влияния включают нарушение кишечной проницаемости, с запуском иммунного ответа на высвобождение зонулина, что приводит к избыточной секреции и изменению кишечной моторики [45].

Даже при отсутствии целиакии у пациентов с СРК наличие генов *HLA-DQ2/8* способствовало учащению стула и снижению его плотности при включении в рацион глютена, а также снижению частоты дефекаций с оформлением стула на аглютиновой диете [45]. Как уже отмечено ранее, после применения диеты FODMAPs негативные эффекты глютена не проявляются, соответственно, у пациентов с СРК фруктаны в глютеносодержащих продуктах являются настоящей причиной диареи [49]. Кроме глютена большинство изолятов других растительных белков не показали прямого влияния на частоту опорожнения кишечника и форму стула в ходе клинических исследований, однако употребление бобовых часто усиливает симптомы СРК из-за ферментации пищевых волокон и сахаров, а продукты с низким содержанием углеводов (например, тофу) хорошо переносятся и не влияют на частоту стула или его консистенцию. При СРК с запорами не отмечено усугубление задержки стула при употреблении растительного белка, наоборот, замена животного белка растительным способствует увеличению потребления пищевых волокон и улучшает опорожнение кишечника, хотя и с риском усиления газообразования. Использование вегетарианской диеты снижает риск развития СРК с запорами [50]. Высокая квота животного белка в рационе может способствовать активности метанпродуцирующей флоры, а усиление продукции метана замедляет кишечный транзит, урежает стул и делает его более плотным [51]. Возможно, переход с животного белка на растительный может снизить продукцию метана. Так, у вегетарианцев отмечена низкая продукция метана [51].

В отношении влияния пищевых паттернов у 41 тыс. взрослых французов установлено, что вегетарианская диета не влияет на распространенность СРК в целом, но чаще ассоциирована с СРК с диареей [50]. Индийские исследователи установили, что длительный анамнез вегетарианского питания чаще ассоциирован с СРК и функциональным вздутием живота, чем у лиц, которые питаются обычно [50]. Эти факты можно интерпретировать следующим образом: хотя вегетарианская диета ассоциирована со здоровьем (за счет снижения индекса МТ и других показателей) и улучшает течение СРК, у некоторых пациентов высокая нагрузка пищевыми волокнами и ферментируемыми углеводами может усугубить симптомы заболевания. В перспективной диете для лечения СРК соблюдается баланс между поступлением растительного белка и ограничением поступления ферментируемых компонентов.

Растительные белки также используют в исключаяющих диетах при замене животных белков, которые пациенты с СРК считают непереносимыми, например когда заменяют молочную продукцию соевым молоком. При этом следует соблюдать осторожность, т.к. данные заменители могут содержать в себе компоненты FODMAP (в обычном соевом молоке ими являются галактоолигосахариды, а в молоке на основе изолята соевого белка их гораздо меньше). Повышенное потребление клетчатки, что сопутствует включению в рацион источников растительного белка, было связано с появлением симптомов СРК с диареей только у лиц с высокой активностью *Faecalibacterium prausnitzii*. Соответственно, пациенты с СРК получают пользу от рациона с высоким содержанием пищевых волокон, если их микробиом справится с их эффективной утилизацией.

В рисе мало FODMAP, поэтому протеин риса хорошо переносится при СРК, являясь гипоаллергенным источником белка. Конопля содержит много клетчатки (до 20%).

При недостаточной очистке белок конопли может вызывать вздутие живота у пациентов с СРК.

Питание сильно влияет на течение СИБР, обеспечивая поступление субстрата для бактериального роста. Некоторые микроорганизмы (метанпродуцирующие археи) увеличивают свою активность за счет водорода, который образуется при ферментации углеводов и белков. Пациенты с СИБР отличаются более высоким потреблением белка животного происхождения (птицы и рыбы), при этом выявлены различия структуры потребления белка в зависимости от типа СИБР: при меньшем потреблении красного мяса метанпродуценты потребляют больше рыбы, а продуценты водорода – больше мяса птиц при отсутствии различий по потреблению яиц и мясных деликатесов. Растительные белки различаются по усвояемости: соевый и гороховый протеины усваиваются хорошо, а белок из цельных бобов или сырого зерна с ингибиторами протеаз сильно ограничен в усвоении. Поступление белка в толстую кишку может увеличиться при избыточном его потреблении, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы или ускоренном кишечном транзите. СИБР часто сочетается с дефицитом ферментов (например, лактазы), что также может косвенно снизить эффективность усвоения белка. Стратегически все диетологические подходы к терапии СИБР должны быть направлены на уменьшение доступности ферментируемых субстратов. При лечении СИБР 2-недельная элементная (мономерная) диета может эффективно подавлять избыточный бактериальный рост у 80% пациентов с СРК, однако такой подход к питанию не может использоваться долго, и пациенты должны возвращаться к традиционному питанию. Изоляты риса, гороха и сои используют в терапии СИБР из-за низкого содержания в них ферментируемых остатков. В целом не ясно, какой белок лучше для этой цели: животный или растительный, но сделав упор на тофу, сейтан, орехи, семена и изоляты белка при ограниченном потреблении зерновых и бобовых, можно адаптировать растительную диету для этих целей. У пациентов с рецидивирующим СИБР отмечено более частое употребление в пищу гречки, проса, мяса птицы и сливочного масла [51]. Интересно, что гречка и пшено – это безглютеновые зерновые продукты, которые плохо поддаются ферментации, следовательно, в составе рациона на вероятность формирования СИБР влияет не только содержание FODMAP-компонентов.

Растительные белки могут косвенно влиять на кишечный микробиом: некоторые аминокислоты пищевого белка (цистин и метионин) способствуют продукции сероводорода, поэтому высокое содержание животного белка в рационе увеличивает выработку сульфидов, что может повредить энтероциты и замедлить кишечную перистальтику. В случае превалирования в рационе растительного белка в кишку поступает меньше жира, меняется спектр желчных кислот, что может снизить риск СИБР из-за антимикробного действия желчи.

Адекватность питания при замене белка животного происхождения

Результаты исследований влияния адекватности рационов, в которых проведена замена мяса и молочной продукции продуктами растительного происхождения, показали увеличение потребления пищевых волокон (+71,2%), углеводов (+7,5%) и уменьшение потребления насыщенных жиров (-30,3%), однако такая замена сопровождается ухудшением обеспеченности цинком, кальцием и витамином В₁₂,

а также увеличением поступления натрия (+14,5%) [52–55]. Приведенные данные подтверждают сложность задачи замены белков животного происхождения растительными альтернативами ввиду наличия угрозы недостаточного потребления некоторых ключевых нутриентов. Исследования индексов качества питания свидетельствуют о том, что замена мяса на тофу, темпе или соевый белок повышает качественные показатели рациона, а заменители на основе злаков или изготовленные в виде колбас на растительной основе снижают качество рациона из-за различий по содержанию нутриентов [53]. Замена в рационе рыбы на растительные источники белка вдвое уменьшает обеспеченность жирными кислотами омега-3 [54].

Считается, что биодоступность соевого белка ниже, чем животного (80% против 85–90%) [56]. Однако в процессе переработки растительный белок окисляется и агрегируется, что дополнительно ухудшает его усвояемость и уменьшает концентрацию незаменимых аминокислот [57]. Вследствие этого при замене животного белка растительным может увеличиваться ферментация неусвоенного белка микробиотой в толстой кишке с образованием потенциально опасных органических соединений: аммиака, аминов, кинуренинов и производных индола и крезола [56].

Модификация паттернов питания с включением продуктов на основе растительного белка может приводить к увеличению потребления железа, но его биодоступность существенно ниже (5–12% в сравнении с 14–18% соответственно) [58]. Использование в некоторых заменителях мясной продукции гемового железа растительного происхождения (из клубеньков на корнях сои) может повысить качественные характеристики такого белка и улучшить его биодоступность, однако производство продуктов на основе растительного белка с повышенной биодоступностью нутриентов требует дополнительных технологических усилий и сопровождается увеличением стоимости [56, 59–64].

Описаны и другие возможные нежелательные явления при использовании растительных заменителей белка животного происхождения. Так, увеличение потребления бобов может сопровождаться ростом концентрации мочевой кислоты в крови, что повышает риск развития подагры [56]. Растительные аналоги мяса могут способствовать проявлению реакций гиперчувствительности за счет содержания в них распространенных пищевых аллергенов (что особенно характерно для фасоли, сои и пшеницы) [65, 66]. Производство и хранение продуктов на основе растительного белка требуют более тщательного соблюдения мер микробиологической безопасности, т.к. высокое содержание в их составе влаги при нейтральных значениях уровня кислотности увеличивает риски микробиологической порчи в сравнении с обычным мясом [67]. Кроме того, описаны превышения допустимого содержания микотоксинов и алкалоидов (атропина, скополамина) в некоторых заменителях мясной продукции (бургерах) на основе сои [68, 69].

Заключение

В статье представлен обзор современных литературных данных о возможностях и перспективах замены белков животного происхождения растительными источниками белка при АЗ органов пищеварения. Несмотря на возможную пользу использования продуктов на основе растительного белка для модификации паттернов питания у больных с АЗ, имеется недостаток научных данных с высоким уровнем доказательности. Представляется необходимым проведение исследований, в которых бы оценивали эффективность использования таких продуктов у больных с различными АЗ органов пищеварения, в том числе с разделной оценкой влияния различных растительных белков. В настоящее время ряд факторов ограничивают внедрение таких продуктов в повседневную практику, включая биодоступность и качество белка, технологические особенности производства, стоимость, возможность развития нежелательных явлений при их применении. Важным аспектом являются меры по увеличению осведомленности потребителей о важности соблюдения обеспеченности нутриентами и пользе замещающих растительных продуктов. Решение представленных проблем позволит обеспечить широкий выбор альтернативных мясу продуктов, способных удовлетворить потребности миллиардов людей по всему миру и сохранить их здоровье.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны Российского научного фонда.

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by Russian Science Foundation.

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. Эта работа была поддержана Российским научным фондом (грант №19-76-30014-П).

Funding source. This work was supported by Russian Science Foundation (grant No. 19-76-30014-P).

Список сокращений

АБ – абдоминальная боль

АЗЗ – алиментарно-зависимое заболевание

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

МТ – масса тела

НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени

ОР – относительный риск

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СРК – синдром раздраженного кишечника

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терехин С.П., Ахметова С.В., Молотов-Лучанский В.Б., и др. Проблема неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний в современном мире. *Медицина и экология*. 2018;(2):40-8 [Teryokhin SP, Akhmetova SV, Molotov-Luchansky VB, et al. Problem of non-infectious alimentary-dependent diseases in the world. *Medicine and Ecology*. 2018;(2):40-8 (in Russian)].
2. Permyanov I, Trias-Llimós S, Spijker JJA. Best-practice healthy life expectancy vs. life expectancy: Catching up or lagging behind? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(46):e2115273118. DOI:10.1073/pnas.2115273118
3. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1113-24. DOI:10.1079/PHN2002394
4. Hughes J, Pearson E, Grafenauer S. Legumes-A Comprehensive Exploration of Global Food-Based Dietary Guidelines and Consumption. *Nutrients*. 2022;14(15):3080. DOI:10.3390/nu14153080
5. Green A, Blattmann C, Chen C, Mathys A. The role of alternative proteins and future foods in sustainable and contextually-adapted flexitarian diets. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;124:250-5. DOI:10.1016/j.tifs.2022.03.026
6. Curtin F, Grafenauer S. Plant-Based Meat Substitutes in the Flexitarian Age: An Audit of Products on Supermarket Shelves. *Nutrients*. 2019;11(11):2603. DOI:10.3390/nu11112603
7. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(23):e472-47. DOI:10.1161/CIR.0000000000001031
8. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447-92. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31788-4
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
10. Khazaei Y, Dehghanseresht N, Ebrahimi Mousavi S, et al. Association Between Protein Intake From Different Animal and Plant Origins and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Clin Nutr Res*. 2023;12(1):29-39. DOI:10.7762/cnr.2023.12.1.29
11. Alferink LJ, Kieft-de Jong JC, Erler NS, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*. 2019;68(6):1088-98. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315940
12. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-85.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.007
13. Lang S, Martin A, Farowski F, et al. High Protein Intake Is Associated With Histological Disease Activity in Patients With NAFLD. *Hepatol Commun*. 2020;4(5):681-95. DOI:10.1002/hep4.1509
14. Cocate PG, Natali AJ, de Oliveira A, et al. Red but not white meat consumption is associated with metabolic syndrome, insulin resistance and lipid peroxidation in Brazilian middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2):223-30. DOI:10.1177/2047487313507684
15. Zhang S, Cui Z, Zhang H, et al. Pea Albumin Extracted from Pea (*Pisum sativum* L.) Seeds Ameliorates High-Fat-Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Regulating Lipogenesis and Lipolysis Pathways. *Nutrients*. 2024;16(14):2232. DOI:10.3390/nu16142232
16. Yang Z, Gong D, He X, et al. Association between daidzein intake and metabolic associated fatty liver disease: A cross-sectional study from NHANES 2017-2018. *Front Nutr*. 2023;10:1113789. DOI:10.3389/fnut.2023.1113789
17. Zhang S, Kumari S, Gu Y, et al. Soy Food Intake Is Inversely Associated with Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the TCLSIH Cohort Study. *J Nutr*. 2020;150(12):3280-27. DOI:10.1093/jn/nxaa297
18. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(3):401-9. DOI:10.1016/j.jada.2011.10.007
19. Amanat S, Eftekhari MH, Fararouei M, et al. Genistein supplementation improves insulin resistance and inflammatory state in non-alcoholic fatty liver patients: A randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1210-25. DOI:10.1016/j.clnu.2017.05.028
20. Li Y, Deng X, Guo X, et al. Preclinical and clinical evidence for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease with soybean: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1088614. DOI:10.3389/fphar.2023.1088614
21. Eslami O, Shidfar F, Maleki Z, et al. Effect of Soy Milk on Metabolic Status of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(1):51-8. DOI:10.1080/07315724.2018.1479990
22. Liu N, Song Z, Jin W, et al. Pea albumin extracted from pea (*Pisum sativum* L.) seed protects mice from high fat diet-induced obesity by modulating lipid metabolism and gut microbiota. *Journal of Functional Foods*. 2022;97:105234. DOI:10.1016/j.jff.2022.105234
23. Liu B, Wang Z, Liang M, Yang L. Rice Protein Reduces Triglyceride Levels through Modulating CD36, MTP, FATP, and FABP Expression in Growing and Adult Rats. *Foods*. 2024;13(17):2704. DOI:10.3390/foods13172704
24. Kubota M, Watanabe R, Hosojima M, et al. Rice bran protein ameliorates diabetes, reduces fatty liver, and has renoprotective effects in Zucker Diabetic Fatty rats. *Journal of Functional Foods*. 2020;70:103981. DOI:10.1016/j.jff.2020.103981
25. Kadowaki M, Kubota M, Watanabe R. Physiological Multifunctions of Rice Proteins of Endosperm and Bran. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(Suppl.):S42-4. DOI:10.3177/jnsv.65.S42
26. Alferink LJM, Erler NS, de Knecht RJ, et al. Adherence to a plant-based, high-fibre dietary pattern is related to regression of non-alcoholic fatty liver disease in an elderly population. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(11):1069-85. DOI:10.1007/s10654-020-00627-2
27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
28. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20-30 [Isakov VA, Morozov SV, Stavradi ES, Komarov RM. Heartburn prevalence analysis: national epidemiologic examination of adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2008;1:20-30 (in Russian)].
29. Кропачев В.С., Морозов С.В., Ланцева М.А., и др. Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):66-72 [Kropachev VS, Morozov SV, Lantseva MA, et al. Food patterns in Russian patients with gastroesophageal reflux disease: the results of pilot comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):66-72 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000760
30. Borodina G, Morozov S. Children With Gastroesophageal Reflux Disease Consume More Calories and Fat Compared to Controls of Same Weight and Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(6):808-14. DOI:10.1097/MPG.0000000000002652
31. Морозов С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении. *Вопросы питания*. 2013;82(5):10-22 [Morozov SV. Gastroesophageal reflux disease: the role of nutritional patterns in pathogenesis and treatment. *Voprosy pitaniia*. 2013;82(5):10-22 (in Russian)].
32. Rizzo G, Baroni L, Bonetto C, et al. The Role of a Plant-Only (Vegan) Diet in Gastroesophageal Reflux Disease: Online Survey of the Italian General Population. *Nutrients*. 2023;15(22):4725. DOI:10.3390/nu15224725
33. Baroni L, Bonetto C, Solinas I, et al. Diets including Animal Food Are Associated with Gastroesophageal Reflux Disease. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2023;13(12):2736-76. DOI:10.3390/ejihpe13120189

34. Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, et al. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(3):118-27. DOI:10.1007/s12664-011-0112-x
35. Wenzl EM, Riedl R, Borenich A, et al. Low prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in vegetarians. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):154-61. DOI:10.1007/s12664-021-01156-w
36. Jung JG, Kang HW, Hahn SJ, et al. Vegetarianism as a protective factor for reflux esophagitis: a retrospective, cross-sectional study between Buddhist priests and general population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2244-52. DOI:10.1007/s10620-013-2639-4
37. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2291-29. DOI:10.3748/wjg.v24.i21.2291
38. Morozov S, Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. *World J Clin Cases*. 2022;10(26):9254-23. DOI:10.12998/wjcc.v10.i26.9254
39. Martinucci I, Guidi G, Savarino EV, et al. Vegetal and Animal Food Proteins Have a Different Impact in the First Postprandial Hour of Impedance-pH Analysis in Patients with Heartburn. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:7572430. DOI:10.1155/2018/7572430
40. Greger M. Best foods for acid reflux (video transcript). NutritionFacts.org. 2019. Available at: <https://nutritionfacts.org/blog/best-foods-for-acid-reflux/#:~:text=Based%20on%20a%20study%20of,protective%20factor%20for%20reflux%20esophagitis>. Accessed: 27.04.2025.
41. Tan ESS, Zaman R, Memon MA, Tan CK. Effect of Fermented Soybean (FSB) Supplementation on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Nutrients*. 2024;16(16):2779. DOI:10.3390/nu16162779
42. Flashback Friday: Diet and GERD Acid Reflux Heartburn. Available at: <https://nutritionfacts.org/video/flashback-friday-diet-gerd-acid-reflux-heartburn/#:~:text=Then%20in%20terms%20of%20later,appeared%20to%20increase%20cancer%20risk>. Accessed: 09.05.2025.
43. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):1023-9. DOI:10.1001/jamaoto.2017.1454
44. Hasani M, Mansour A, Asayesh H, et al. Effect of glutamine supplementation on cardiometabolic risk factors and inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):190. DOI:10.1186/s12872-021-01986-8
45. Mazzawi T, El-Salhy M. Effect of diet and individual dietary guidance on gastrointestinal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2017;40(4):943-52. DOI:10.3892/ijmm.2017.3096
46. Rej A, Sanders DS. Gluten-Free Diet and Its 'Cousins' in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2018;10(11):1727. DOI:10.3390/nu10111727
47. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):728-36. DOI:10.1038/ajg.2013.97
48. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):508-14. DOI:10.1038/ajg.2010.487
49. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320-8.e1-3. DOI:10.1053/j.gastro.2013.04.051
50. Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, et al. Association between self-reported vegetarian diet and the irritable bowel syndrome in the French NutriNet cohort. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183039. DOI:10.1371/journal.pone.0183039
51. Pilipenko V, Lanceva M, Isakov V, Vlasova A. Does a Decrease in Food Diversity Predispose to SIBO? *Current Developments in Nutrition*. 2021;5:443. DOI:10.1093/cdn/nzab038_055
52. Michel F, Hartmann C, Siegrist M. Consumers' associations, perceptions and acceptance of meat and plant-based meat alternatives. *Food Quality and Preference*. 2020;87:104063. DOI:10.1016/j.foodqual.2020.104063
53. Farsi DN, Uthumange D, Munoz Munoz J, Commene DM. The nutritional impact of replacing dietary meat with meat alternatives in the UK: a modelling analysis using nationally representative data. *Br J Nutr*. 2022;127(11):1731-71. DOI:10.1017/S0007114521002750
54. Kaartinen NE, Tapanainen H, Maukonen M, et al. Partial replacement of red and processed meat with legumes: a modelling study of the impact on nutrient intakes and nutrient adequacy on the population level. *Public Health Nutr*. 2023;26(2):303-14. DOI:10.1017/S1368980022002440
55. Lawrence AS, Huang H, Johnson BJ, Wycherley TP. Impact of a Switch to Plant-Based Foods That Visually and Functionally Mimic Animal-Sourced Meat and Dairy Milk for the Australian Population – A Dietary Modelling Study. *Nutrients*. 2023;15(8):1825. DOI:10.3390/nu15081825
56. Schweiggert-Weisz U, Etzbach L, Gola S, et al. Opinion Piece: New Plant-Based Food Products Between Technology and Physiology. *Mol Nutr Food Res*. 2024;68(20):e2400376. DOI:10.1002/mnfr.202400376
57. Estévez M, Arjona A, Sánchez-Terrón G, et al. Ultra-processed vegan foods: Healthy alternatives to animal-source foods or avoidable junk? *J Food Sci*. 2024;89(11):7008-01. DOI:10.1111/1750-3841.17407
58. Salomé M, Huneau JF, Le Baron C, et al. Substituting Meat or Dairy Products with Plant-Based Substitutes Has Small and Heterogeneous Effects on Diet Quality and Nutrient Security: A Simulation Study in French Adults (INCA3). *J Nutr*. 2021;151(8):2435-45. DOI:10.1093/jn/nxab146
59. Marchese LE, McNaughton SA, Hendrie GA, et al. Modeling the Impact of Substituting Meat and Dairy Products with Plant-Based Alternatives on Nutrient Adequacy and Diet Quality. *J Nutr*. 2024;154(8):2411-41. DOI:10.1016/j.tjn.2024.05.029
60. Mayer Labba IC, Steinhilber H, Almieri L, et al. Nutritional Composition and Estimated Iron and Zinc Bioavailability of Meat Substitutes Available on the Swedish Market. *Nutrients*. 2022;14(19):3903. DOI:10.3390/nu14193903
61. Kumar M, Tomar M, Potkule J, et al. Advances in the plant protein extraction: Mechanism and recommendations. *Food Hydrocolloids*. 2021;115:106595. DOI:10.1016/j.foodhyd.2021.106595
62. Siegrist A, Green A, Michel F, Mathys A. Comparing the nutritional value and prices of meat and milk substitutes with their animal-based benchmarks across six European countries. *Food Res Int*. 2024;197(Pt 1):115213. DOI:10.1016/j.foodres.2024.115213
63. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(Suppl. 3):633S-3S. DOI:10.1093/ajcn/78.3.633S
64. Gibson RS, Raboy V, King JC. Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev*. 2018;76(11):793-804. DOI:10.1093/nutrit/nuy028
65. Samad A, Kim SH, Kim CJ, et al. From Farms to Labs: The New Trend of Sustainable Meat Alternatives. *Food Sci Anim Resour*. 2025;45(1):13-30. DOI:10.5851/kosfa.2024.e105
66. Reese I, Schäfer C, Ballmer-Weber B, et al. Vegan diets from an allergy point of view – Position paper of the DGAKI working group on food allergy. *Allergol Select*. 2023;7:57-83. DOI:10.5414/ALX02400E
67. Elhalis H, See XY, Osen R, et al. Significance of Fermentation in Plant-Based Meat Analogs: A Critical Review of Nutrition, and Safety-Related Aspects. *Foods*. 2023;12(17):3222. DOI:10.3390/foods12173222
68. Augustin Mihalache O, Dellafiora L, Dall'Asta C. A systematic review of natural toxins occurrence in plant commodities used for plant-based meat alternatives production. *Food Res Int*. 2022;158:111490. DOI:10.1016/j.foodres.2022.111490
69. Kołodziejczak K, Onopiuk A, Szpicer A, Poltorak A. Meat Analogues in the Perspective of Recent Scientific Research: A Review. *Foods*. 2021;11(1):105. DOI:10.3390/foods11010105

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2025

Фиксированные комбинации гипогликемических препаратов: возможности алоглиптина/пиоглитазона при сахарном диабете 2-го типа

О.И. Бутранова^{✉1}, С.К. Зырянов^{1,2}, А.Р. Мельникова¹, А.Е. Мацепуро¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, являющихся фактором риска возникновения широкого круга осложнений. Внедрение в клиническую практику подхода, состоящего в раннем назначении комбинированной сахароснижающей терапии, делает актуальным изучение доступных фиксированных комбинаций гипогликемических препаратов. Алоглиптин и пиоглитазон представляют интерес с точки зрения комплексного воздействия на организм пациента при их совместном использовании. Цель настоящего обзора – оценка преимуществ комбинации алоглиптина и пиоглитазона на основе анализа опубликованных данных фармакодинамики, фармакокинетики, эффективности и безопасности указанных препаратов.

Ключевые слова: фиксированная комбинация гипогликемических препаратов, сахарный диабет, алоглиптин, пиоглитазон, сердечно-сосудистое заболевание, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Бутранова О.И., Зырянов С.К., Мельникова А.Р., Мацепуро А.Е. Фиксированные комбинации гипогликемических препаратов: возможности алоглиптина/пиоглитазона при сахарном диабете 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(8):735–749. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203345

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs: potential of alogliptin/pioglitazone in type 2 diabetes mellitus: A review

Olga I. Butranova^{✉1}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Anna R. Melnikova¹, Anastasia E. Matsepuro¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases, which is a risk factor for a wide range of complications. The introduction of an approach consisting of early administration of combination hypoglycemic therapy into clinical practice makes it relevant to study available fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs. Alogliptin and pioglitazone are of interest in terms of their complex effect on the patient's organism. The purpose of this review is to assess the advantages of the combination of alogliptin and pioglitazone based on an analysis of published data on the pharmacodynamics, pharmacokinetics, efficacy and safety of these drugs.

Keywords: fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs, diabetes mellitus, alogliptin, pioglitazone, cardiovascular diseases, chronic kidney disease

For citation: Butranova OI, Zyryanov SK, Melnikova AR, Matsepuro AE. Fixed-dose combinations of hypoglycemic drugs: potential of alogliptin/pioglitazone in type 2 diabetes mellitus: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(8):735–749. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203345

Введение

В современном мире приблизительно 1 взрослый человек из 10 страдает сахарным диабетом (СД): в 2021 г. общая численность пациентов (в возрасте от 20 до 79 лет) с установленным диагнозом составляла 537 млн человек, к 2045 г. данный показатель, по прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), может составить уже 783 млн [1]. Основной вклад в увеличение заболеваемости вносит СД 2-го типа (СД 2) – до 96% всех

случаев [1, 2]. По данным Федерального регистра СД на 01.01.2023, в России на диспансерном учете состояло более 4,9 млн пациентов, что соответствовало 3,31% населения страны, из них на долю СД 2 приходилось 4,58 млн (92,33%) [2]. Год спустя, по данным на 01.01.2024, число пациентов с СД 2 увеличилось почти на 5%, составив уже более 4,8 млн человек [3]. Широкое распространение СД 2 в популяции указывает на многогранность профиля пациентов: это обширная популяция больных старше 40 лет

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бутранова Ольга Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24

Мельникова Анна Романовна – студентка VI курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Мацепуро Анастасия Евгеньевна – студентка VI курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

[✉]Olga I. Butranova. E-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Anna R. Melnikova. ORCID: 0009-0002-1474-5014

Anastasia E. Matsepuro. ORCID: 0009-0000-1961-609X

(доля детей и подростков в РФ – примерно 0,028% [2], в международной практике – выше: например, по данным Великобритании, – 1,2% [4]), страдающих разнообразными хроническими патологиями, включая ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек [2, 5–7]. Недостижение целевых значений компенсации параметров углеводного обмена запускает порочный круг, приводящий к выраженным нарушениям со стороны практически всех органов и систем; одни из наиболее опасных наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой. Наблюдательное исследование длительностью 14 лет выявило увеличение риска фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) в 2 раза и более в присутствии таких факторов, как длительное течение СД 2 (в 2 раза), высокие показатели глюкозы крови натощак (в 2 раза), ожирение (в 2,2–2,3 раза), АГ (в 3,5 раза) [8].

В настоящее время в арсенале врача имеется широкий спектр гипогликемических препаратов (ГП), но для многих больных эффективный долгосрочный контроль гликемии по-прежнему остается недостижимой целью. В систематическом обзоре исследований (2020–2022 гг.) показано, что неудовлетворительный гликемический контроль демонстрируют от 45,2 до 93,0% пациентов с СД 2 [9]. На пути повышения выживаемости также остается много препятствий. По данным Федерального регистра сахарного диабета, от момента дебюта СД 2 до смерти в среднем проходит 11,8 года [2]. Так, за 23 млн человеко-лет наблюдений обнаружено, что 50-летний пациент с СД 2, диагностированным в возрасте 30 лет, умирает в среднем на 14 лет раньше, чем человек без диабета; если диагноз установлен в возрасте 40 лет – на 10 лет раньше, в 50 лет – на 6 лет [10].

Сложности ведения пациентов с СД 2 обусловлены множественным поражением органов и систем, что требует комплексного фармакологического воздействия. Общепринятая стратегия ведения пациентов с СД 2 предполагает как монотерапию, так и комбинации ГП при недостижении целевых показателей гликемии [11, 12]. Структура назначений ГП в России в 2018 г. на примере данных Регистра больных СД 2 Московской области свидетельствовала о преобладании «старых» препаратов: метформина (Мет; 69,3%) и производных сульфонилмочевины (ПСМ; 51,3%) [13]. Широкое использование последних, в свою очередь, связано с риском гипогликемических осложнений и не является оптимальным с учетом существования более безопасных и эффективных альтернатив [14]. Более современные ГП, в частности ингибиторы диептидилпептидазы (ДПП)-4 (иДПП-4), получали 7,3% пациентов с СД 2 [13]. В 2020 г. на фармацевтическом рынке РФ сохранялись лидирующие позиции монопрепаратов Мет и ПСМ, но уже на фоне выраженного роста затрат на такие группы, как аналоги и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (в 10 раз – с 2016 по 2020 г.), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (в 9,5 раза) и иДПП-4 (в 2,1 раза) [15].

Оптимальный подход к ведению пациентов с СД 2 в настоящее время состоит в назначении ГП, способных одновременно как обеспечивать эффективный гликемический контроль, так и снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов благодаря плейотропным органопротекторным эффектам [11, 16]. Актуальная тенденция сахароснижающей терапии (ССТ) – раннее включение комбинаций ГП различных механизмов действия, что позволяет влиять одновременно на разные мишени, обеспечивая контроль параметров углеводного обмена,

профилактику развития осложнений СД 2 и благотворное воздействие на типичные сопутствующие заболевания [17, 18]. Результаты международного исследования VERIFY (254 клинических центра, 34 страны) легли в основу свидетельств высокой эффективности ранней интенсификации фармакотерапии СД 2 путем использования комбинированной ССТ [19]. Интерпретация российскими экспертами данных, полученных в ходе указанного исследования, позволяет говорить о пользе назначения комбинированной ССТ в качестве старта ведения пациентов с СД 2 в присутствии множественных факторов риска неблагоприятных СССР [20]. Оценка динамики назначений комбинаций двух сахароснижающих препаратов (ССП) с 2017 по 2022 г. в РФ обнаружила рост доли с 25,8% в 2017 г. до 30% – в 2022 г., трех СПП – с 1,3 до 5,8% [2].

В отношении комбинированной ССТ необходимо отметить такое актуальное направление, как использование фиксированных комбинаций ГП (ФКГП), позволяющих значительно повысить приверженность пациентов лечению, снизить расходы на фармакотерапию и улучшить клинические исходы [21, 22]. Одной из последних ФКГП является комбинация иДПП-4 алоглиптина (Ало) и тиазолидиндиона пиоглитазона (Пио).

Цель обзора – оценка эффективности и безопасности применения данной комбинации у пациентов с СД 2. Исследование представлено в 2 частях: 1-я – литературный обзор современных данных о фармакодинамике, фармакокинетике и результатах клинического применения Ало и Пио в отдельности, 2-я – систематический обзор работ, включающих клинические исследования эффективности и безопасности комбинации данных препаратов.

Ало и Пио: основные фармакологические характеристики, позволяющие комплексно влиять на организм пациента с СД

Алоглиптин

Ало – иДПП-4, использующийся в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям у взрослых пациентов с СД 2, а также в составе комбинированной ССТ [11, 23, 24]. Содержание циркулирующей формы ДПП-4 повышается на фоне увеличения доли жировой ткани (в том числе при стеатогепатозе) и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Подавление фермента ДПП-4 приводит к увеличению длительности циркуляции эндогенных инкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида), способствующих повышению секреции собственного инсулина, в итоге улучшаются показатели как постпрандиальной, так и тощаковой гликемии, а также отмечаются дополнительные эффекты. Исследования показали, что введение Ало вызывает быстрое ингибирование ДПП-4 как у взрослых с СД 2, так и у детей (от 10 лет и старше): пик отмечается через 2–4 ч и характеризуется угнетением более 80% активности фермента, при этом через 24 ч величина подавления сохраняется на уровне 50% [25], а через 14 дней приема может достигать 99% [26]. Среди всех иДПП-4 именно Ало обладает наибольшей селективностью: его IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) в отношении ДПП-4 составляет всего 5,3 нмоль, в то время как в случае таких родственных ферментов, как ДПП-8, ДПП-9, а также белка активации фибробластов, – 100 000 нмоль. Практическое отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ДПП-8 и ДПП-9 – важный плюс Ало, так как подавление функции указанных ферментов связано с провоспалительной ак-

тивностью [27]. Ало также, в отличие от линаглиптина, не угнетает М1-холинорецепторы и не вносит вклад в антихолинэргическую нагрузку [28].

Быстрое угнетение ДПП-4 под действием Ало соответствует его фармакокинетическим характеристикам: средние концентрации препарата в плазме достигают максимума через 2–4 ч и затем постепенно снижаются в течение 24 ч вне зависимости от дозы (12,5 и 25 мг) [25]. Гидрофильность – общая черта большинства иДПП, гематоэнцефалический барьер среди всех представителей преодолевает только саксаглиптин, что лежит в основе возможных нежелательных явлений (НЯ) данного препарата со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [28]. Объем распределения Ало достаточно велик, что является общей чертой группы иДПП-4, он составляет 581 ± 106 л. Для препарата характерно формирование высоких концентраций во внутренних органах [29]. Связывание с белками плазмы клинически не значимо ($\approx 20\%$). Метаболизму подвергается не более 20%, вовлеченные ферменты – изоформы цитохрома P450 (CYP) CYP2D6 и CYP3A4, что выгодно отличает Ало от саксаглиптина, в значительной степени метаболизирующегося под действием CYP3A4 и CYP3A5 [29]. Для Ало не характерны значимые лекарственные взаимодействия ни с индукторами, ни с ингибиторами цитохромов, сам он также не оказывает влияния на метаболизм других лекарственных средств. Выводится Ало преимущественно с мочой (76%), большей частью в неизменном виде, это отличает его от линаглиптина, 85% дозы которого выводится путем экскреции с желчью. У пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина – $\text{КК} \geq 60$ до < 90 мл/мин) коррекции дозы Ало не требуется. При умеренной почечной недостаточности ($\text{КК} \geq 30$ до < 60 мл/мин) суточная доза снижается до 12,5 мг, при тяжелой ($\text{КК} \geq 15$ до < 30 мл/мин) – до 6,25 мг, аналогичные рекомендации существуют для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ($\text{КК} < 15$ мл/мин) [30]. При гемодиализе в течение 3-часового сеанса удаляется только 7% Ало [30]. В целом иДПП-4 достаточно эффективны и безопасны при применении у пациентов, находящихся на гемодиализе [31–33], при этом среди всех представителей выгодно выделяются Ало и линаглиптин, которые можно назначать для любое время, так как они не фильтруются через мембрану диализатора (в отличие от ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, которые рекомендовано назначать в уменьшенной дозе именно после процедуры гемодиализа) [31].

Быстрое и устойчивое ингибирование ДПП-4 под действием Ало обеспечивает выраженный гипогликемический эффект. Первый масштабный метаанализ (2013 г., 10 исследований), продемонстрировал значительное снижение HbA_{1c} на фоне приема Ало в сравнении с контрольными группами: величина взвешенной средней разницы (BCR и CP) для дозы 12,5 мг составила $-0,81\%$ (95% доверительный интервал – ДИ $-1,11$ – $-0,51$; $p=0,00001$), для дозы 25 мг снижение было еще более выраженным (BCR $-0,98\%$, 95% ДИ $-1,30$ – $-0,66$) [34]. По данным обзора клинических исследований, использование Ало в качестве монотерапии сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} на $0,4$ – $1,0\%$ [35]. Наблюдательное проспективное исследование, проведенное в РФ (ENTIRE, 53 клинических центра, $n=1399$, длительность – 6 мес), продемонстрировало среднее снижение уровня HbA_{1c} на фоне приема Ало, равное $1,2 \pm 1,0\%$; более выраженное снижение было характерно для пациентов с

исходно более высоким значением (для группы с исходным $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$ снижение составило $2,5 \pm 1,4\%$). Достижение целевого показателя $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ отмечалось у 52% пациентов [36]. Сравнение гипогликемической активности Ало с Мет, прочими иДПП-4, глифлозинами и ПСМ обнаружило достоверное превосходство первого ГП ($p < 0,004$) в отношении таких показателей, как наибольшее среднее снижение уровня глюкозы в крови в любое время суток ($0,5$ ммоль/л против $0,14$, $0,34$, $0,2$, $0,26$ ммоль/л соответственно), наибольшее среднее снижение уровня HbA_{1c} ($0,8\%$ против $0,2$, $0,1$, $0,4$ и $0,6\%$ соответственно) и лучшее удержание гликемического контроля (85% пациентов с целевым HbA_{1c} к окончанию наблюдения против 67 , 64 , 38 и 63% соответственно). Выявленная частота ССС была минимальной в группе Ало, что выгодно отличало его от ряда других ССП [37].

Одним из первых масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке влияния Ало на риск ССС, было исследование EXAMINE (5380 пациентов с диагнозом СД 2 и недавно перенесенным острым коронарным синдромом разделены на группы, получавшие Ало или плацебо) [38]. Результаты не обнаружили значимых отличий в количестве и типе ССС между группами ($p=0,52$), хотя у пациентов, получавших плацебо, летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и летальные исходы в целом наблюдались чаще [38].

Одним из факторов риска таких ССС, как инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), является увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, обнаруживаемое чаще всего именно у пациентов с СД [39]. В метаанализе 2024 г. осуществлен парный сравнительный анализ способности различных ГП (Ало, эксенатида, ситаглиптина, глибенкламида, глимегирида, ипраглифлозина, тофоглифлозина, Мет, натеглинида, пиоглитазона, росиглитазона, троглитазона, акарбозы, воглибозы) уменьшать толщину интима-медиа сонных артерий. Наилучшие результаты получены для 2 препаратов: эксенатида и Ало. При сравнении с глибенкламидом для первого из них CP составила $-0,23$ (95% ДИ $-0,39$ – $-0,08$), для второго CP была $-0,18$ (95% ДИ $-0,3$ – $-0,06$). В сравнении с тофоглифлозином аналогично превосходство обнаружили эксенатид и Ало (CP $-0,14$, 95% ДИ $-0,27$ – $-0,01$ и CP $-0,08$, 95% ДИ $-0,16$ – $-0,01$ соответственно) [40].

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему длительного применения Ало продемонстрирована в исследовании с периодом наблюдения 520 нед. Комбинированные ССС (смерть от любой причины, ИМ и инсульт) отмечены у $5,4\%$ в группе Ало и у $5,9\%$ – в группе традиционного лечения. Авторы обнаружили, что прием иДПП-4 до момента возникновения указанных ССС значительно снижал их частоту в сравнении с отсутствием приема ($5,8$ против $13,3$ на 1000 человеко-лет соответственно; $p=0,04$). Такие ССС, как ИБС (внезапная сердечная смерть, ИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии и процедура коронарной реваскуляризации), cerebrovasкулярные события (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и субарахноидальное кровоизлияние) и облитерирующий атеросклероз, зарегистрированы у $5,4\%$ пациентов в группе Ало и у $9,8\%$ – в группе традиционной ССТ. Включение в терапию иДПП-4 сопровождалось более низкой частотой комбинированных ССС (ИБС, cerebrovasкулярные события, облитерирующий атеросклероз плюс смерть по любой причине): $6,3\%$ против $12,3\%$;

* Alogliptin. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06203>.

нескорректированное отношение рисков (ОР) 0,46 (95% ДИ 0,19–1,14; $p=0,084$) [41].

Ряд работ демонстрировал настороженность в отношении применения иДПП-4 у пациентов с СН. Ретроспективный анализ данных госпитализаций, связанных с обострением СН (455 пациентов с СД 2), не обнаружил значимой разницы в частоте обострений среди пациентов, получавших Ало, и тех, кто ранее принимал саксаглиптин (менее 5% в обоих случаях) [42]. Более информативны результаты, полученные при анализе данных 2999 пациентов с СД 2 и различной фракцией выброса левого желудочка, получавших иДПП-4, включая Ало. Многофакторная регрессионная модель Кокса позволила обнаружить достоверное снижение сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН при приеме иДПП-4 у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ОР 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87; $p=0,002$). Дополнительный анализ показал большую пользу иДПП-4 у пациентов с исходно более высокой фракцией выброса левого желудочка [43]. В отношении рисков развития СН у пациентов с СД 2 важно отметить результаты анализа данных участников исследования ACCORD ($n=9208$, средний возраст – 63 года, 38% женщин), обнаружившие взаимосвязь между СН и гипогликемией. Лица с тяжелой гипогликемией в анамнезе имели на 68% более высокий ОР возникновения СН (ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,66) по сравнению с лицами без эпизодов гипогликемии [44]. Для Ало, как представителя иДПП-4, риск гипогликемии очень низок даже в случае комбинации с инсулинами (ОР 1,02, 95% ДИ 0,74–1,42) [45].

Комплексное улучшение параметров компенсации углеводного обмена, липидного профиля, значений артериального давления (АД) и массы тела пациентов с СД 2, получавших Ало, продемонстрировали результаты анализа подгрупп участников исследования ENTIRE. Основная выявленная авторами закономерность состояла в том, что наиболее значимые положительные изменения были характерны для лиц более молодого возраста с небольшой длительностью СД 2 и высоким исходным значением исследуемого показателя. У 74,7% пациентов снизились уровни как липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, среднее снижение – на $0,6\pm 0,6$ ммоль/л), так и триглицеридов – в среднем на $0,5\pm 0,5$ ммоль/л. У 59% отмечено снижение показателей: систолическое АД уменьшилось в среднем на $5,9\pm 0,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – на $2,7\pm 0,2$ мм рт. ст. [46].

Описанное выше комплексное действие Ало подтверждается результатами проспективного наблюдательного исследования, сравнивавшего эффекты приема трех различных иДПП-4 в течение 3 мес: Ало в дозе 12,5–25 мг в день ($n=55$), ситаглиптин – 25–50 мг в день ($n=49$) и тенеглиптин – 10–20 мг в день ($n=43$). Авторы определили, что Adipo-IR (индекс резистентности жировой ткани к инсулину) эквивалентен HOMA-IR (индексу гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину для метаболизма глюкозы) обнаружил максимальное снижение только в группе Ало ($-25,9\%$; $p<0,004$). Эта группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я включала пациентов со значительным снижением Adipo-IR ($-56,5\%$; $p<0,00001$, $n=28$), 2-я – с незначительным увеличением Adipo-IR ($19,1\%$; $p=0,055$, $n=27$). Дальнейший анализ выявил, что как тощаковая глюкоза, так и HbA_{1c} значимо снижались в обеих подгруппах. В 1-й группе также наблюдалось значительное снижение HOMA-R (Homeostasis Model Assessment-R), общего холестерина (ХС), триглицеридов, свободных жирных кислот и ряда других параметров липидного спектра. Во 2-й группе обнаружилось значительное снижение индек-

са количественной оценки инсулиновой чувствительности (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), ХС ЛПНП наряду с увеличением HOMA-R, инсулина, HOMA-B (Homeostasis Model Assessment-B), С-пептида и индекса иммунореактивности С-пептида [47].

Важный параметр действия ГП – влияние на массу тела. Ряд исследований продемонстрировал способность Ало уменьшать массу тела. Так, по результатам многоцентрового РКИ 2639 пациентов с СД 2, получавших Мет, включение в схемы ССТ Ало позволило достичь не только лучшей компенсации углеводного обмена, но и снижения массы тела (для дозы 12,5 мг – на 0,68 кг, для 25 мг – на 0,89 кг). При этом добавление глипизида, наоборот, сопровождалось средним увеличением массы тела на 0,95 кг [48]. В исследовании ENTIRE у 76,6% пациентов Ало приводил к значимому снижению массы тела: через 6 мес приема оно составило $2,6\pm 4,2$ кг. При этом чем больше было снижение HbA_{1c} в сравнении с исходным показателем, тем более выражено снижалась масса тела у пациентов [46].

Среди дополнительных эффектов Ало интересно отметить нейропротекцию. Опубликованы данные, раскрывающие ее механизмы: подавление сигнальных путей, вовлекающих толл-подобные рецепторы и NF-κB (нуклеарный фактор каппа-би), модуляцию экспрессии микроРНК-155/супрессора сигнальной функции цитокина-1 и усиление сигнальной функции белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат/фосфорилированный элемент ответа циклического аденозинмонофосфата [49]. Для Ало в экспериментах также показана противосудорожная активность и способность предотвращать нейродегенеративные изменения гиппокампа [50]. В настоящее время Ало рассматривается в качестве перспективного инструмента лечения болезни Паркинсона [51, 52], результаты его применения у пациентов станут известны в 2025 г., когда ожидается публикация данных исследования Australian Parkinsons Mission [53].

Оценка безопасности Ало, выполненная в рамках многоцентрового РКИ I фазы, позволила выявить 36 НЯ, возникших у 43,5% пациентов, из них только 1 было серьезным (головная боль) [25]. Объединенный анализ исследований I и II фаз обнаружил, что назофарингит – наиболее распространенное НЯ применения Ало (6,1%), минимальная частота была характерна для гипогликемии (1,9%) [30]. Потребность в длительном приеме ГП делает актуальным такой аспект безопасности, как ассоциация препарата с канцерогенезом. В случае Ало проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии подобного риска (ОР 0,64, 95% ДИ 0,30–1,36; $p=0,24$) [41, 54], более того, для иДПП-4 в целом продемонстрировано снижение на 23% риска меланомы по сравнению с ПСМ (49,7 против 65,3 на 100 тыс. человеко-лет соответственно; ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,96) [55]. Так как популяция пациентов с СД 2 – это прежде всего пациенты пожилого и старческого возраста, важна оценка влияния ГП на риск переломов. Метаанализ 117 РКИ ($n=221\,364$) позволил выявить риски возникновения переломов у пациентов с СД 2 на фоне различной ССТ. В отношении иДПП-4 большинство представителей этой группы препаратов данный риск повышали трелаглиптин (ОР 3,51, 95% ДИ 1,58–13,70), омариглиптин (ОР 1,33, 95% ДИ 0,21–8,24), ситаглиптин (ОР 1,29, 95% ДИ 0,27–6,47), видаглиптин (ОР 1,17, 95% ДИ 0,23–6,16) и саксаглиптин (ОР 2,04, 95% ДИ 0,38–12,09). Однако такие препараты, как Ало (ОР 0,76, 95% ДИ 0,12–4,87) и линаглиптин (ОР 0,9, 95% ДИ 0,18–4,66), наоборот, обнаружили снижение риска переломов, что выгодно отличает их в ряду иДПП-4 [56].

Пиоглитазон

Пио является одним из основных ГП, повышающих чувствительность к инсулину за счет агонизма по отношению к рецепторам, активируемым пролифераторами пероксисом (PPAR) γ [11, 24, 57]. PPAR γ – ядерные факторы транскрипции, модулирующие пути метаболизма жиров и глюкозы, определяющие уровень чувствительности к инсулину, а также задействованные в реализации воспалительного ответа. Активация PPAR γ под действием Пио приводит к выраженному повышению чувствительности к инсулину клеток скелетной мускулатуры, жировой ткани и гепатоцитов. Наоборот, угнетение функции данных рецепторов на уровне адипоцитов – один из основных факторов инсулинорезистентности. Лептин, резистин и фактор некроза опухоли α – адипокины, вносящие вклад как в реакции воспаления, так и в прогрессирование инсулинорезистентности. Пио подавляет образование указанных адипокинов в жировой ткани, а также усиливает образование адипонектина, фактора окисления жирных кислот, повышающего чувствительность к инсулину. В итоге наблюдается угнетение глюконеогенеза в печени на фоне усиленного захвата глюкозы клетками скелетной мускулатуры. Механизм действия Пио позволяет эффективно снижать уровень гликемии путем повышения чувствительности инсулиновых рецепторов мышечной и жировой ткани, а также и снижения продукции глюкозы печенью. Помимо гипогликемического эффекта Пио характеризуется способностью вызывать дополнительные фармакодинамические эффекты со стороны многих органов и систем, благотворно воздействующих на течение СД 2, риск его осложнений и типичные сопутствующие заболевания [57].

Пио – препарат для перорального приема 1 раз в сутки. Его биодоступность составляет 83% (не зависит от приема пищи), время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества – приблизительно 1,5 ч. Метаболизируется ферментами системы цитохрома P450 в печени, не оказывая на них ни ингибирующего, ни индуцирующего воздействия. Период полувыведения самого Пио составляет примерно 9 ч, но общая длительность гипогликемического действия значительно дольше, что связано с образованием 2 активных метаболитов. Наличие сопутствующих заболеваний, включая патологию почек и печени, а также изменения физиологии и биохимии, связанные со старением организма, не приводят к выраженным изменениям фармакокинетики Пио [58].

Гипогликемический эффект Пио может быть проиллюстрирован результатами метаанализа 16 исследований. В них обнаружено, что в сравнении с Мет Пио снижал уровень HbA_{1c} на 0,12% больше (95% ДИ -0,52–0,28; $p=0,57$) и имел эффективность, сопоставимую с ПСМ и иДПП-4. По сравнению с акарбозой Пио позволял достигнуть на 0,68% большее снижение HbA_{1c} (95% ДИ -1,13–0,23; $p=0,003$). Оценка величины снижения глюкозы крови натощак обнаружила большую эффективность Пио в сравнении с иДПП-4 (ВСР -0,38 ммоль/л, 95% ДИ -0,70–0,06; $p=0,02$) и акарбозой (ВСР -1,80, 95% ДИ -2,74–0,86; $p=0,0002$), а также Мет и ПСМ (ВСР 0,1, 95% ДИ -0,15–0,35; $p=0,44$ и ВСР -0,56, 95% ДИ -1,44–0,31; $p=0,21$ соответственно) [59]. Пио также обнаружил способность снижать риск развития СД 2 у лиц высокого риска (данные коокрановского обзора 27 РКИ, включавшего 4186 пациентов с гипергликемией без установленного диагноза СД 2) по сравнению с плацебо (низкая достоверность доказательств) и по сравнению с отсутствием вмешательства (средняя достоверность доказательств) [60].

Влияние на PPAR γ лежит в основе плейотропных эффектов Пио. Так, модификация продукции адипонектина, адипокинов, а также функции и формирования адипоцитов может влиять на перераспределение белой жировой ткани, что, в свою очередь, опосредует кардиометаболические эффекты Пио. Его прием в течение 16 нед приводил к значительному снижению объема висцерального жира на фоне повышения чувствительности к инсулину (41 участника, средний возраст 29 ± 6 лет, средний индекс массы тела – ИМТ $32,0\pm 1,7$ кг/м², содержание жира в организме – $44,0\pm 3,6\%$). Исследователи также обнаружили выраженное увеличение образования новых адипоцитов в подкожной жировой ткани бедренной области, но не в абдоминальной зоне [61]. Это важно для понимания возможной защитной роли Пио в отношении кардиометаболического здоровья пациентов (депо жировой ткани в нижней части тела имеет определенную протективную функцию в противовес негативному влиянию избытка жира в верхней половине туловища и висцерального жира). Способность Пио повышать уровень адипонектина подтвердили результаты метаанализа 5 РКИ: средний прирост уровня адипонектина составил 6,15 (95% ДИ 3,04–9,25; $p=0,0001$, доза 15 или 30 мг в день, период – от 12 до 24 нед), при этом Мет изменений данного показателя не вызывал (0,66, 95% ДИ -0,05–1,37; $p=0,07$, доза 500, 750 или 1000 мг в день, период – от 12 до 24 нед) [62]. В рамках указанной работы показатель НОМА-IR также обнаружил значительное снижение именно при применении Пио.

Пио способен улучшать состояние пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что проявляется в снижении выраженности явлений стеатоза [57]. Результаты проспективного когортного исследования длительностью 3 года (126 пациентов с НАЖБП, получавших Пио в дозе 15–30 мг в день) продемонстрировали положительный ответ у 83,3% (снижение уровня аланин-аминотрансферазы – АЛТ). Женский пол (отношение шансов – ОШ 4,514; $p=0,023$) и высокие исходные уровни АЛТ (ОШ 1,015; $p=0,046$, пороговое значение – 82 ЕД/л) определены как основные факторы, связанные с терапевтическим ответом. Среди пациентов с положительным ответом на Пио биохимические показатели и НОМА-IR улучшились от 6 до 24 мес после старта терапии [63].

Таким образом, можно отметить, что повышение экспрессии и работоспособности PPAR γ в адипоцитах, а также модуляция их дифференцировки и размножения под действием Пио обеспечивают защиту организма от инсулинорезистентности и ее отрицательных последствий, что актуально для пациентов с ожирением, НАЖБП, атеросклерозом и вносит вклад в улучшение кардиометаболических параметров здоровья [64].

Тиазолидиндионы традиционно ассоциируются с ухудшением течения/риском развития СН, что связано с задержкой жидкости на фоне их применения [65]. Известные доказательства отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему получены прежде всего для росиглитазона, о чем свидетельствуют результаты метаанализа 11 РКИ и 4 наблюдательных исследований, в которых показано значительное повышение риска СН у пациентов с СД 2 на фоне приема данного тиазолидиндиона [66]. Для Пио накоплено достаточно свидетельств, подтверждающих улучшение параметров функционирования сердечно-сосудистой системы [57, 67, 68]. Исследования продемонстрировали его способность снижать прогрессирование атеросклероза и риски рестеноза после имплантации коронарного стента, уменьшать скорость прогрессирования от персистирующей

Таблица 1. Оценка рисков ССС Пио по данным современных метаанализов
Table 1. Pio-associated cardiovascular events risk assessment according to modern meta-analyses

Параметр	Ссылка на источник					
	[71]	[74]	[75]	[76]	[77]	[78]
Риск серьезных ССС	Пациенты с предиабетом или резистентностью к инсулину: ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93); пациенты с СД 2: ОР 0,83 (95% ДИ 0,72–0,97)	ОШ 0,75 (95% ДИ 0,64–0,87; $p=0,0001$)	ОР 0,74 (95% ДИ 0,60–0,92)	ОР 0,8 (95% ДИ 0,7–0,9)	ОШ 0,86 (95% ДИ 0,75–0,98)	Пациенты с ССЗ в анамнезе: ОШ 0,84 (95% ДИ 0,72–0,99)
Риск ИМ	–	–	ОР 0,77 (95% ДИ 0,64–0,93)	Пациенты с историей ССЗ: ОР 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0; $p=0,023$)	–	–
Риск СН	ОР 1,32 (95% ДИ 1,14–1,54)	–	ОР 1,33 (95% ДИ 1,14–1,54)	–	ОШ 1,47 (95% ДИ 1,26–1,71)	ОШ 1,16 (95% ДИ 0,73–1,83)
Риск инсульта	–	Риск повторного инсульта: ОШ 0,68 (95% ДИ 0,50–0,92; $p=0,01$)	ОР 0,81 (95% ДИ 0,68–0,96)	Пациенты с историей ССЗ: ОР 0,8 (95% ДИ 0,7–1,0; $p=0,018$)	ОШ 0,77 (95% ДИ 0,60–0,99)	–

щей к постоянной форме фибрилляции предсердий [69]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благотворном влиянии Пио на электрофизиологию кардиомиоцитов, энергетический метаболизм, ишемически-реперфузионное повреждение, ремоделирование сердца, нейрогормональную активацию, легочное кровообращение и бивентрикулярные систоластические функции [69]. Лежащие в основе кардиопротективного действия Пио механизмы могут включать препятствование ремоделированию миокарда за счет улучшения функции эндотелия коронарных сосудов, уменьшения выраженности воспаления на уровне кардиомиоцитов и окружающих тканей, подавления пролиферации и фиброза. Важным аспектом действия Пио на сердце и сосуды также является его способность улучшать метаболизм жировой ткани и липидный спектр [69].

Клинические данные указывают на связь между применением Пио и снижением риска ИМ, ишемического инсульта, некоторые работы на фоне его применения обнаружили уменьшение риска смерти от всех причин [57, 70–72]. Несмотря на потенциальную задержку жидкости, Пио может способствовать снижению уровня АД (ВСР -1,05 мм рт. ст., 95% ДИ -4,29–2,19). Присутствует у него и определенное антиатерогенное действие, состоящее в улучшении липидного профиля: снижение уровня триглицеридов (ВСР -0,71 ммоль/л, 95% ДИ -1,70–0,28), повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ВСР 0,02 ммоль/л, 95% ДИ -0,06–0,10), о чем свидетельствуют результаты систематического обзора и метаанализа 16 РКИ [59]. Потенциальное гиполипидемическое действие Пио отличает его от росиглитазона, способного повышать уровень ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности [73]. Наиболее полная информация о влиянии Пио на сердечно-сосудистую систему представлена в результатах многих метаанализов, которые в целом демонстрируют его благоприятный профиль (табл. 1). В проанализированных работах показано, что прием Пио ассоциирован со сниже-

нием рисков серьезных ССС в целом, а также ИМ и инсульта в частности.

Как и иДПП-4, тиазолидиндионы могут оказывать нейрорепротекторное действие. Исследования продемонстрировали, что тиазолидиндионы не только стимулируют PPAR γ , но также ингибируют ACSL4 – ацил-KoA синтетазу жирных кислот с большой длиной цепи 4-го типа, что лежит в основе их способности уменьшать выраженность процессов ферроптоза нервных клеток (железозависимой гибели клеток вследствие накопления активных форм кислорода) [79]. Агонизм в отношении PPAR γ приводит к подавлению нейровоспаления несколькими путями, основной из которых – ингибирование активации MAPK (митогенактивируемой протеинкиназы), что, в свою очередь, приводит к угнетению транскрипции NF- κ B, AP-1 (активаторного белка 1), JAK/STAT (Янус-киназ/белков-передатчиков сигнала и активаторов транскрипции) и NFAT (нуклеарных факторов активированных Т-клеток) [79]. Клиническое значение указанных эффектов связано со снижением риска возникновения и прогрессирования деменции и болезни Альцгеймера на фоне приема Пио. В исследовании М. Непека и соавт. (2015 г.) показано, что длительный прием Пио приводил к 47% снижению риска возникновения деменции (145 928 пациентов, 633 418 человеко-лет выживаемости, возраст ≥ 60), при этом для росиглитазона значимых отличий не продемонстрировано [80]. У пожилых пациентов (≥ 65 лет) прием Пио в комбинации с Мет сопровождался более низким риском развития деменции в сравнении с лицами, получавшими Мет в сочетании с ПСМ (скорректированное ОШ 0,56, 95% ДИ 0,34–0,93), а также в сравнении с другими ССП [81]. О нейрорепротекторном действии Пио свидетельствует улучшение морфологической картины тканей гиппокампа и коры головного мозга в сочетании со снижением экспрессии фактора роста нервов (nerve growth factor), угнетением передачи сигналов с вовлечением mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) и подавлением экспрессии генов GLUT-1 и GLUT-3. Эти механизмы могут

Таблица 2. Сравнительные данные о безопасности Ало и Пио
Table 2. Comparative safety data for alogliptin and pioglitazone

Параметр	Ало	Пио
Динамика массы тела	Снижение: доза 12,5 мг – на 0,68 кг, доза 25 мг – на 0,89 кг [48]; снижение на 2,6±4,2 кг [46]	Увеличение: ОР 1,60, 95% ДИ 1,50–1,72 [71]
Периферические отеки	12,5 мг: ОР 0,80, 95% ДИ 0,37–1,72 [36]; 25 мг: ОР 0,98, 95% ДИ 0,60–1,61 [36]	ОР 2,21, 95% ДИ 1,48–3,31 [59] ОР 1,63, 95% ДИ 1,52–1,75 [71]
Переломы	Риски не выявлены	ОР 1,14, 95% ДИ 0,31–4,25 [56]
СН	Риски не выявлены	ОР 1,32, 95% ДИ 1,14–1,54 [71]
Гипогликемия	25 мг: ОР 0,97, 95% ДИ 0,23–4,01 [36]; 12,5 мг: ОР 0,87, 95% ДИ 0,20–3,69 [36]	ОР 0,51, 95% ДИ 0,33–0,80 [59]
АГ	25 мг: ОР 1,09, 95% ДИ 0,57–2,08 [36]; 12,5 мг: ОР 0,76, 95% ДИ 0,17–3,38 [36]	Не доступно ОР по АГ, но сердечно-сосудистые эффекты в целом благоприятны (см. табл. 1)
Прекращение приема вследствие нежелательных лекарственных реакций	12,5 мг: ОР 0,83, 95% ДИ 0,61–1,58; 25 мг: ОР 0,98, 95% ДИ 0,44–1,58 [36]	ОР 1,30, 95% ДИ 0,81–2,09 [89]

объяснять такой феномен, как уменьшение частоты судорожных припадков на фоне применения Пио [82]. Это отличает его от росиглитазона, для которого, наоборот, предполагается наличие просудорожной активности [83, 84].

Современные исследования раскрывают еще один аспект действия Пио, связанный с влиянием на опухолевые клетки. Агонизм в отношении PPAR α и PPAR γ способствует ингибированию процессов канцерогенеза, снижению пролиферации клеток, инициирующих метастазы, и ограничению ангиогенеза. В целом Пио обнаружил способность снижать степень агрессивности раковых клеток и риски возникновения метастазов [85]. Этот аспект важен, так как ранее рассматривался вопрос взаимосвязи между применением Пио и риском развития рака мочевого пузыря. В настоящее время имеется однозначный ответ на этот вопрос. Результаты метаанализа обнаружили, что среди пациентов-участников 11 обсервационных когортных исследований рак мочевого пузыря развился в 0,23% случаев (822 из 357 888 пациентов, подвергавшихся воздействию Пио), что не имело отличий от данных у пациентов, не получавших Пио, – 0,26% (7691 из 2 898 682). В 6 исследованиях «случай-контроль» рак мочевого пузыря развился у 0,28% (3219 из 1 146 916), модель случайных эффектов не показала значимой связи между использованием Пио или дозой Пио и риском развития рака [86].

СД 2 расценивают как болезнь, свойственную стареющему организму. Изучение фармакодинамики Пио в популяции лиц пожилого и старческого возраста позволило обнаружить эффективность в ряде случаев большую, чем у более молодых пациентов. Так, его прием (по сравнению с плацебо) сопровождался снижением заболеваемости СД 2 на 85% у пожилых против 69% – у более молодых пациентов. Улучшение функционирования β -клеток на фоне приема Пио также было более выражено у лиц пожилого и старческого возраста (на 35,0% против 26,7%). Аналогичные изменения отмечены и в отношении чувствительности к инсулину: у пожилых она увеличилась в 5,2 раза, у молодых – в 3,8 раза. Повышение уровня адипонектина у пожилых составило 22,9±3,2 мкг/мл, у более молодых пациентов – 12,7±1,4 мкг/мл. Типичный для тиазолидиндионов побочный эффект, состоящий в увеличении массы тела, был в большей степени характерен для более молодых лиц (3,6 кг против 3,1 кг; $p=0,061$), выраженного отрицательного действия на минеральную плотность костной ткани не обнаружено ни у молодых, ни у пожилых людей [87]. Некоторое повышение риска переломов у пожилых пациентов на фоне приема Пио продемонстрировал анализ национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (5,37% против 4,47% для других ССП, ОР 1,24, 95% ДИ 1,19–1,28), но в этом же исследовании авторы показали и значимые преимущества препарата: снижение частоты серьезных ССС (2,76% против 3,03%, ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95) и частоты впервые диагностированной деменции (1,32% против 1,46%, ОР 0,91, 95% ДИ 0,84–0,98) [88].

В отношении безопасности Пио показательные данные метаанализа 16 исследований, обнаружившие в качестве основного НЯ периферические отеки (ОР 2,21, 95% ДИ 1,48–3,31). Риск гипогликемии был определен как минимальный (ОР 0,51, 95% ДИ 0,33–0,80) [59]. Метаанализ 9 исследований также выявил периферические отеки как основное НЯ Пио (ОР 1,63, 95% ДИ 1,52–1,75), близкое значение получено для увеличения массы тела (ОР 1,60, 95% ДИ 1,50–1,72), меньшие – для перелома костей (ОР 1,52, 95% ДИ 1,17–1,99) и СН (ОР 1,32, 95% ДИ 1,14–1,54) [73]. Метаанализ 117 РКИ обнаружил, что риск переломов для росиглитазона превосходил таковой для Пио, хотя в обоих случаях он не был высоким (ОР 1,2, 95% ДИ 0,21–6,83 против ОР 1,14, 95% ДИ 0,31–4,25) [56].

В табл. 2 представлены сравнительные данные о безопасности Ало и Пио.

ФКГП: Ало плюс Пио

В основе возможности создания ФКГП, включающей Ало и Пио, лежит отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между данными препаратами. Исследование влияния Ало на фармакокинетику Пио и Пио на фармакокинетику Ало, проведенное А. Karim и соавт. (2009 г.), не обнаружило достоверных изменений с точки зрения диапазона значений биоэквивалентности (0,8–1,25) [90]. Биоэквивалентность ФКГП в сравнении с Ало и Пио, принимаемыми по отдельности, продемонстрирована в обзоре фармакокинетических исследований А. Scheen (2015 г.), свидетельствовавшем о близких данных величин максимальной и минимальной концентраций обоих препаратов [91]. Ало имеет низкий риск лекарственных взаимодействий, равно как и Пио, последний в

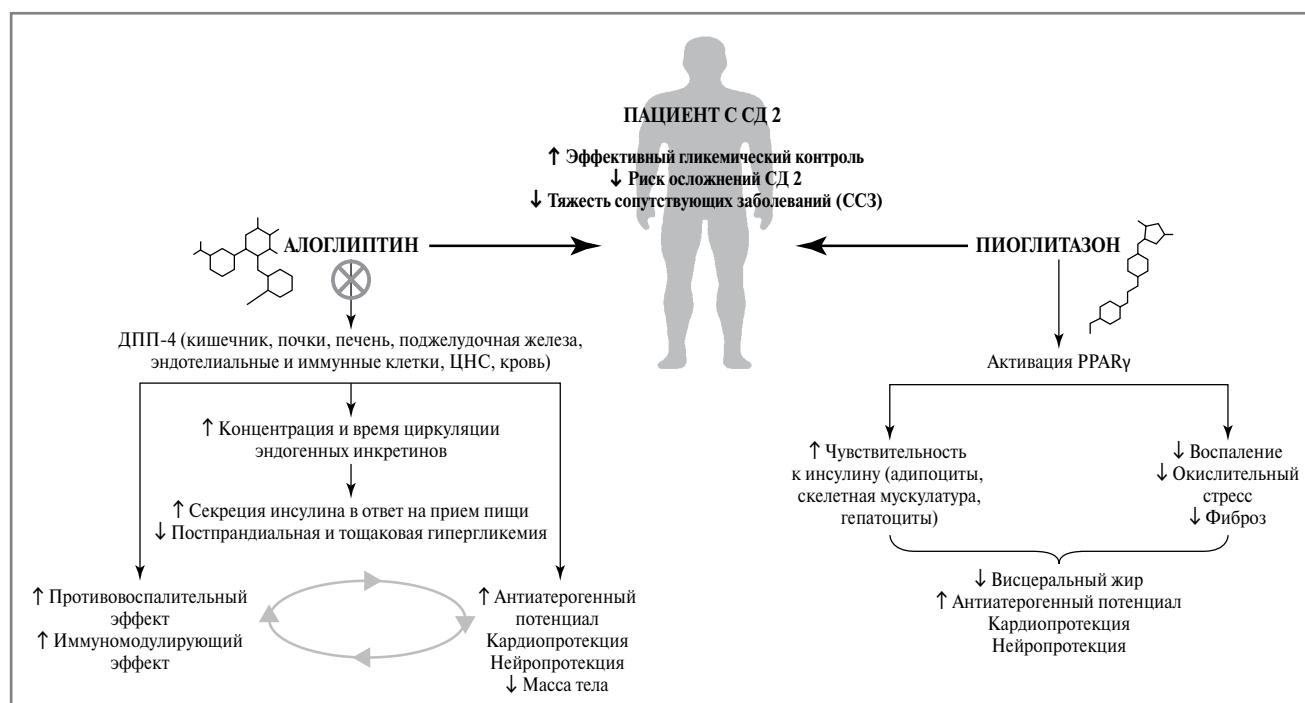


Рис. 1. Механизмы комплексного воздействия Ало и Пио на организм пациента с СД 2.

Fig. 1. Mechanisms of the complex effect of alogliptin and pioglitazone on the body of a patient with T2DM.

целом является привлекательным компонентом различных ФКГП [92]. Комбинации Пио с другими ГП обнаруживают дополнительные преимущества, в частности снижение массы тела и уменьшение риска СН по сравнению с монотерапией [93].

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что использование комбинации Ало и Пио обнаруживает не просто сумму эффектов 2 препаратов, но и их качественное изменение [94], что обеспечивает благоприятное воздействие на прогноз течения СД 2 и его осложнений [95]. На основании характеристик, приведенных ранее для Ало и Пио, можно обозначить основные направления комплексного благотворного воздействия ФКГП на течение СД 2, его осложнений, а также сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Для анализа актуальных научных данных, раскрывающих вопросы эффективности и безопасности ФКГП Ало плюс Пио, нами выполнен систематический обзор наукометрических баз данных с использованием методики PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses – «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов»). Поиск по ключевым словам («Fixed-dose [All Fields] AND combination[All Fields] AND alogliptin/pioglitazone[All Fields]») в базе данных The National Center for Biotechnology Information (PubMed) дал всего 162 результата. Осуществлен также поиск по ключевым словам «"alogliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[All Fields] AND ("pioglitazone"[Supplementary Concept] OR "pioglitazone"[All Fields] OR "pioglitazone"[MeSH Terms] OR "pioglitazone s"[All Fields] OR "pioglitazones"[All Fields])», он дал 80 результатов. В базе данных eLibrary.ru по поисковым терминам «фиксированная комбинация алоглиптин и пиоглитазон» выявлено 97 работ, по терминам «алоглиптин и пиоглитазон» – 324. Критерии включения в систематический обзор: клиническое исследование

эффективности и безопасности у пациентов с СД 2, доступ к полнотекстовой публикации, язык публикации – русский или английский. Критерии не включения – тезисы, клинико-экономический анализ, описание клинических случаев, любые иные типы публикаций за исключением результатов собственных клинических исследований. Итоговое исходное число работ составило 663. После удаления дубликатов и публикаций, не соответствующих установленным критериям, окончательное число публикаций, включенных в систематический обзор, стало равным 16.

Большая часть работ ($n=12$) посвящена эффективности и безопасности комбинированного назначения отдельных лекарственных форм, содержащих Ало и Пио, у пациентов с СД 2 и неудовлетворительным гликемическим контролем; в первую очередь мы рассмотрим именно эти исследования.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ($n=493$) оценивали эффективность добавления Ало 12,5 и 25 мг или плацебо к Пио. Результаты указали на наибольшее снижение HbA_{1c} (оценивали среднее, измеренное по методу наименьших квадратов) в случае комбинации Пио с Ало 25 мг (на 0,8%) и Пио с Ало 12,5 мг (0,66%), оба результата показали достоверное отличие при сравнении с монотерапией Пио. Обнаружено также, что доля пациентов, достигших $HbA_{1c} \leq 7\%$, была значительно выше в случае добавления Ало 12,5 мг (44,2%) или Ало 25 мг (49,2%). Авторы отметили, что комбинация с Ало позволила достоверно снизить частоту гипогликемии по сравнению с Пио в комбинации с плацебо (для Ало $\leq 25,0\%$, для плацебо и Пио – 44,4%; $p < 0,001$) [96].

В исследовании К. Kaku и соавт. (2011 г.) добавление к Пио Ало как в дозе 12,5 мг, так и 25 мг приводило к выраженному снижению HbA_{1c} (на 0,1 и 0,97% соответственно). Наблюдение в течение 52 нед указало на близкую эффективность обеих дозировок в отношении снижения тощаковой глюкозы и доли пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} . Анализ безопасности обнаружил, что

комбинация Ало и Пио сопровождалась меньшим числом побочных эффектов в сравнении с Пио и плацебо. Выявленная тенденция была особенно важна в отношении серьезных побочных эффектов (0,9% для Ало 12,5 мг и Пио, 1,8% – для Ало 25 мг плюс Пио и 4,3% – для Пио плюс плацебо) [97].

Близкие результаты продемонстрированы и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах, где сравнивали эффективность добавления Пио к Ало. На фоне включения Пио 15 и 30 мг наблюдалось выраженное снижение HbA_{1c} на 0,8 и 0,9% соответственно (максимальные изменения отмечены на 16-й неделе), уровня тощачковой глюкозы (на 1,3 и 1,7 ммоль/л соответственно) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (на 0,84 и 0,91 соответственно). Значимых отличий в частоте развития побочных эффектов авторы не выявили [98].

В РКИ, включавшем пациентов с плохо контролируемым СД 2, комбинация Ало и Пио более эффективно снижала HbA_{1c} в сравнении с монотерапией глипепиридом или Ало (снижение уровня HbA_{1c} на 24-й неделе составило $1,13 \pm 0,19\%$ против $0,66 \pm 0,18\%$ и $0,18 \pm 0,2\%$ соответственно). Комбинация Ало и Пио также обеспечивала значительное большее повышение уровня ХС ЛПВП на 12 и 24-й неделях в сравнении с монотерапией Ало и глипепиридом [99].

Комбинированная ССТ является основой ведения большинства пациентов с СД 2, в связи с чем интересны результаты добавления комбинации Ало и Пио к наиболее распространенным ГП. Оценка влияния плацебо, Ало и комбинации Ало плюс Пио на исходы пациентов с хорошим контролем СД 2 (недавний дебют в анамнезе) на фоне монотерапии Мет, ПСМ или глинидами (возраст – $59,1 \pm 6,3$ года, уровень HbA_{1c} – $6,7 \pm 0,1\%$) обнаружила наибольшее снижение HbA_{1c} именно при использовании комбинации Ало плюс Пио (на $0,9 \pm 0,1\%$), что сопровождалось значимым улучшением чувствительности β -клеток к глюкозе (на $58 \pm 18\%$). Комбинация Ало плюс Пио, по данным авторов, также значимо повышала уровень секреции инсулина натощак при фиксированном уровне глюкозы (на $35 \pm 19\%$), чего не наблюдалось при монотерапии Ало [100].

Препарат выбора в большинстве случаев заболевания СД 2 – Мет. РКИ, проведенное в Южной Корее, показало, что комбинация Ало плюс Пио обеспечивает наилучшую компенсацию параметров углеводного обмена у пациентов с СД 2, уже получающих высокие дозы Мет (≥ 1000 мг): через 24 нед приема снижение HbA_{1c} составило $1,38 \pm 0,08\%$. Двойная терапия была менее эффективной: в группе Ало плюс Мет HbA_{1c} снизился на $1,03 \pm 0,08\%$, в группе Пио плюс Мет – на $0,84 \pm 0,08\%$. Авторы отметили, что тройная терапия также сопровождалась наиболее выраженным снижением индекса НОМА-IR [101].

В исследовании J. Kim и соавт. (2020 г.) продемонстрировано преимущество тройной ССТ, представленной Мет, Ало и Пио. Авторы определили, что добавление Пио к комбинации Мет плюс Ало (длительность терапии – 26 нед), в отличие от глипепирида, сопровождается достоверно большим ($p < 0,001$) повышением чувствительности к инсулину и улучшением липидного спектра (увеличение содержания ХС ЛПВП) на фоне меньшего риска гипогликемий ($1,45\%$ против $21,21\%$; $p < 0,001$) и практически идентичной гипогликемической активности [102].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность включения Ало, Пио и их комбинаций в схемы ведения пациентов с СД 2, получавших монотера-

пию Мет (дозой ≥ 1500 мг) [103]. В результате обнаружено, что добавление комбинации Ало и Пио к Мет обеспечивало наибольшее снижение HbA_{1c} (среднее значение, определенное по методу наименьших квадратов): на $1,4 \pm 0,05\%$ для Ало 12,5 мг плюс Пио и Ало 25 мг плюс Пио в сравнении с $0,9 \pm 0,05\%$ для Пио. В отношении безопасности интересно отметить, что гипогликемия значительно реже встречалась у пациентов, получавших комбинированную терапию Ало плюс Пио (1,0% для Ало 12,5 мг плюс Пио, 1,5% – для Ало 25 мг плюс Пио и 2,1% – для Пио) [103].

Близкие результаты продемонстрированы в исследовании E. Bosi и соавт. (2011 г.), оценивавших эффективность добавления Ало 25 мг или Пио 15 мг в схему ведения пациентов с СД 2, уже получающих комбинацию Мет в максимальной дозе ≥ 1500 мг и Пио 30 мг [104]. Рандомизированное двойное слепое исследование показало наилучшие результаты в группе пациентов, получавших Мет, Пио 30 мг и Ало 25 мг в сравнении с Мет плюс Пио 45 мг (снижение HbA_{1c} от исходного на 52-й неделе $0,70\%$ против $0,29\%$; $p < 0,001$; тощачковой глюкозы на $0,8$ ммоль/л против $0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$). Значимых различий в частоте отдельных НЯ между группами не выявлено [104].

В отечественном открытом сравнительном проспективном нерандомизированном исследовании ($n=30$) пациентам с СД 2 и ожирением, получавшим Мет (средняя доза 200 мг/сут), назначена комбинация Ало 25 мг и Пио 30 мг. Через 6 мес терапии снижение тощачковой глюкозы составило $2,8$ ммоль/л, постприандальной гликемии – $1,9$ ммоль/л, HbA_{1c} – 2% . Достижение целевого уровня HbA_{1c} наблюдалось у 73% больных. В данном исследовании отмечено благотворное влияние комбинированной терапии на динамику массы тела пациентов (среднее снижение составило $2,5$ кг) и объем талии (уменьшение на $2,5$ см). Эти изменения сопровождалось улучшением показателей липидного профиля (снижением уровней ЛПНП на $0,7$ ммоль/л, триглицеридов – на $0,7$ ммоль/л). Результаты исследования указали на уменьшение выраженности висцерального ожирения (уменьшение индекса конусности на $4,4$, индекса накопления продуктов липидов – на 17 , отношения объема талии к росту – на $0,2$) [105].

Включение Ало в схемы терапии пациентов с СД 2, содержащие как Пио, так и Мет, сопровождается более выраженной положительной динамикой показателей углеводного обмена. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что комбинация Ало с Мет или Пио обеспечивала значительно большее снижение HbA_{1c} от исходного уровня к 16-й неделе по сравнению с плацебо (снижение на $0,69$ и $0,52\%$ соответственно). Результаты также обнаружили отсутствие увеличения массы тела на фоне терапии. Частота НЯ не имела значимых различий в группах Ало и плацебо [106].

Эффективность Ало плюс Пио у пациентов с СД 2, не получавших регулярной гипогликемической фармакотерапии, продемонстрирована в 26-недельном двойном слепом исследовании с параллельными группами ($n=655$), 4 группы: 1-я – 25 мг Ало, 2-я – 30 мг Пио, 3-я – 12,5 мг Ало + 30 мг Пио, 4-я – 25 мг Ало + 30 мг Пио. Включенные в исследование пациенты имели средний ИМТ примерно 31 кг/м², что свидетельствует об ожирении. Комбинация Ало 25 мг плюс Пио 30 мг оказалась оптимальной с точки зрения снижения уровня HbA_{1c} ($-1,7\%$ в сравнении с $0,9\%$ для Ало 25 мг, $1,15\%$ – для Пио 30 мг, $1,56\%$ – для Ало 12,5 мг плюс Пио 30 мг). Аналогично указанная комбинация обеспечивала наилучшее воздействие на уровень глюкозы натощак (снижение на $-2,8$ ммоль/л против $1,4$ ммоль/л для Ало 25 мг,

Таблица 3. Сравнительные преимущества Ало, Пио и их комбинации у пациентов с СД 2**Table 3. Comparative advantages of alogliptin, pioglitazone and their combinations in patients with T2DM**

Параметр	Ало	Пио	Ало + Пио
Гипогликемический эффект	↑Секреция и время циркуляции инсулина, ↓риск гипогликемии	↑Чувствительность к инсулину, ↓риск гипогликемии	Более эффективный и безопасный длительный гипогликемический контроль
Антиатерогенное действие	↓ЛПНП, ↓триглицериды	↑ЛПВП, ↓триглицериды	Более выраженное антиатерогенное действие, ↓общий ХС
Воздействие на жировую ткань и массу тела	↓Масса тела	↓Абдоминальный, висцеральный жир, ↑масса тела	Кардиометаболическая протекция, отсутствие набора массы тела
Влияние на ЦНС	↑Противосудорожная активность, противодействие нейродегенерации, потенциал в лечении болезни Паркинсона	↓Нейровоспаление, ↑противосудорожная активность, ↓риск деменции и болезни Альцгеймера	↑Нейропротекция, в особенности значимая для пожилых пациентов, потенциал в улучшении когнитивных функций
Применение при ХБП, в том числе при терминальных стадиях и гемодиализе	Возможно	Возможно улучшение исходов	↑Эффективность и безопасность ССТ при ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

2,1 ммоль/л – для Пио 30 мг, 2,7 ммоль/л – для Ало 12,5 мг плюс Пио 30 мг). Увеличение массы тела при этом составило приблизительно от 2,5 до 3 кг. Важно отметить, что в данном исследовании комбинация Ало 25 мг плюс Пио 30 мг помогла достичь значений $HbA_{1c} \leq 7\%$ у 2/3 пациентов (при среднем исходном значении приблизительно 8,8%) [107].

Далее мы рассмотрим работы, включавшие оценку именно ФКГП Ало плюс Пио ($n=4$). Для интерпретации данных об эффективности ФКГП в сравнении с комбинацией отдельных лекарственных форм Ало и Пио, принимаемых пациентом одновременно, важны результаты исследования К. Aoki и соавт. (2017 г.) [108]. Оценка уровня HbA_{1c} через 2, 4 и 6 мес после замены комбинации отдельных лекарственных форм на ФКГП обнаружила отсутствие отрицательной динамики, при этом опрос пациентов указал на выраженное повышение уровня их удовлетворенности фармакотерапией [108]. Еще в одном исследовании С. Aoki и соавт. того же года при переводе пациентов с СД 2 с терапии Пио на ФКГП Ало плюс Пио среднее снижение HbA_{1c} составило 1,4% (период приема – 16 нед), при переключении с Ало на аналогичную ФКГП – 0,9%. Дополнительно при использовании ФКГП авторы наблюдали уменьшение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, АЛТ и аспаратаминотрансферазы. Увеличения массы тела у пациентов не наблюдалось (исходное среднее значение $71,7 \pm 13,8$ кг, после лечения – $72,1 \pm 14,1$ кг; $p=0,5751$). Среди главных выводов, сделанных на основе данной работы, можно отметить то, что переключение больных СД 2 на терапию ФКГП Ало плюс Пио позволило улучшить показатели гликемического контроля вне зависимости от ИМТ, т.е. комбинация была высокоэффективной как у пациентов с ожирением, так и с низкой массой тела [109].

Отдельного внимания заслуживают результаты двухцентрового плацебо-контролируемого исследования (70 пациентов с СД 2), направленного на изучение влияния Ало, комбинации Пио и Ало не только на параметры углеводного обмена, но и на липиды крови. На 16-й неделе в группах Ало и Ало/Пио значительно снизился постпрандиальный уровень триглицеридов и хиломикронов,

что также сопровождалось улучшением гликемических параметров. В группе плацебо HbA_{1c} увеличился на 0,38%; в группе Ало снижение HbA_{1c} составило 0,39%, а в группе Ало/Пио – на 0,95%. Тошачковая глюкоза в группе плацебо увеличилась на 0,7 ммоль/л, снижение в группе Ало составило 0,9 ммоль/л, в группе Ало/Пио – на 2,1 ммоль/л. Статистически значимое снижение показателя НОМА-IR отмечено для комбинации Ало/Пио (на 3,06; $p=0,005$ по сравнению с группой Ало) [110].

Эффективность и безопасность перевода пациентов с отдельных лекарственных форм на ФКГП Ало плюс Пио оценивалась в двухэтапном исследовании К. Okamura и соавт. (2019 г.) [111]. Первый этап – добавление Пио 15 мг к иДПП-4 (которые пациенты ранее получали ≥ 1 мес). Вторым этапом (через 1–3 мес) – перевод пациентов на ФКГП Ало 25 мг плюс Пио 15 мг. Оценка через 3 мес после переключения на ФКГП обнаружила выраженное снижение HbA_{1c} (со среднего уровня $8,2 \pm 1,3\%$ на момент включения до $7,3 \pm 1,1\%$). Содержание триглицеридов снизилось (с 122 до 111 мг/дл), ЛПНП – не изменилось. Масса тела пациентов не претерпела изменений (исходно 68,4 кг, финальная точка – 68,0 кг). Уровень печеночных ферментов снизился в сравнении с исходным. Серьезных НЯ не обнаружено [111].

Проанализированные в рамках литературного обзора свойства Ало и Пио в отдельности, а также данные систематического обзора применения комбинации Ало плюс Пио позволяют определить наличие дополнительных преимуществ комбинации в сравнении с монотерапией этими же ГП (табл. 3).

Закключение

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики Ало и Пио делают их комбинацию эффективным инструментом, позволяющим достичь стабильной компенсации углеводного обмена на фоне низкого риска гипогликемии у различных категорий лиц с СД 2 как с длительным течением заболевания, так и с его недавним дебютом. Плейотропные эффекты обоих препаратов лежат в основе снижения рисков ССС и вносят вклад в улучшение отдаленных исходов у пациентов с СД 2

и ССЗ, а также хронической болезнью почек. Существование на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций ССП Ало плюс Пио позволяет минимизировать неудобства больных при необходимости приема препаратов в составе двойной и тройной ССТ, а также обеспечить высокий уровень безопасности и эффективности при их применении с различными ГП, прежде всего Мет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Нижфарм».

Conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Nizhpharm.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.И. Бу-

транова – концепция и дизайн работы, поиск источников, скрининг материалов, анализ данных, написание drafts статьи, итоговая переработка статьи; С.К. Зырянов – концепция и дизайн работы, анализ данных, итоговая переработка статьи; А.Р. Мельникова, А.Е. Мацепуро – поиск источников, скрининг источников.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.I. Butranova – concept and design of the work, search for sources, screening of materials, data analysis, writing the draft article, final revision of the article; S.K. Zyryanov – concept and design of the work, data analysis, final revision of the article; A.R. Melnikova, A.E. Matsepuro – search for sources, screening of sources.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Нижфарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company Nizhpharm. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
Ало – алоглиптин
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВСР – взвешенная средняя разница
ГП – гипогликемический препарат
ДИ – доверительный интервал
ДПП – дипептидилпептидаза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КК – клиренс креатинина
ЛПВП – липопротеид высокой плотности
ЛПНП – липопротеид низкой плотности
Мет – метформин
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НЯ – нежелательное явление
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
Пио – пиоглитазон

ПСМ – производное сульфонилмочевины
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СН – сердечная недостаточность
СР – средняя разница
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССП – сахароснижающий препарат
ССС – сердечно-сосудистое событие
ССТ – сахароснижающая терапия
ФКГП – фиксированная комбинация гипогликемических препаратов
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
Adipo-IR (Adipose Insulin Resistance) – индекс резистентности жировой ткани к инсулину
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину для метаболизма глюкозы
PPAR – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 05.06.2025.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shetakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
- Регистр сахарного диабета. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Ссылка активна на 05.06.2025 [Registr sakharnogo diabeta. Available at: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
- Misra S, Holman N, Barron E, et al. Characteristics and care of young people with type 2 diabetes included in the national diabetes audit datasets for England. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14940. DOI:10.1111/dme.14940
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3696 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996
- Анциферов М.Б., Котенко О.Н., Кобалава Ж.Д., и др. Оценка распространенности хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024;27(3):204-13 [Antsiferov MB, Kotenko ON, Kobalava ZD, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes admitted to multidisciplinary hospitals: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes mellitus*. 2024;27(3):204-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13146

7. Анциферов М.Б., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю., и др. Оценка распространенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО). *Сахарный диабет*. 2024;27(1):4-14 [Antsiferov MB, Kobalava ZhD, Demidova TY, et al. Prevalence of heart failure among hospitalized patient with T2D: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):4-14 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13124
8. Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Шетинина А.О., и др. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3822 [Rymar OD, Shcherbakova LV, Shchetinina AO, et al. Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3822 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3822
9. Bin Rakhis SA Sr, AlDuwayhis NM, Aleid N, et al. Glycemic control for type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(6):e26180. DOI:10.7759/cureus.26180
10. Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 Million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(10):731-42. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00223-1
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-231 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
12. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М., и др. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь легка». *Сахарный диабет*. 2019;22(2):115-26 [Motkova SI, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application "Life is easy" programme in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):115-26 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM1000
13. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древал А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):206-16 [Misnikova IV, Kovaleva YuA, Isakov MA, Dreval AV. The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):206-16 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM10084
14. Друк И.В., Снарская Д.И., Горощенко О.И. Потенциальная избыточность терапии сахарного диабета 2 типа в реальной клинической практике: данные регистра Омской области. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):100-10 [Druk IV, Snarskaya DI, Goroshchenya OI. Potential overtreatment of type 2 diabetes therapy in real clinical practice: Omsk Oblast Register data. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):100-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12469
15. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Крысанов И.С., и др. Характеристики закупок сахароснижающих лекарственных средств в коммерческом секторе в динамике за 2016–2020 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):50-60 [Kurkin DV, Makarova EV, Krysanov IS, et al. Characteristics of purchases of hypoglycemic agents in pharmacy retail sector in 2016–2020 years dynamics. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):50-60 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13200
16. Khunti K, Zaccardi F, Amod A, et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia*. 2025;68(1):17-28. DOI:10.1007/s00125-024-06254-w
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S158-78. DOI:10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024;47(7):1238. DOI:10.2337/dc24-er07a
18. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S140-57. DOI:10.2337/dc23-S009
19. Matthews D, Del Prato S, Mohan V, et al. Insights from VERIFY: Early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2465-76. DOI:10.1007/s13300-020-00926-7
20. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., и др. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование VERIFY и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):106-10 [Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, et al. What are new opportunities for clinical practice the VERIFY study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):106-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12404
21. Kalra S, Das AK, Priya G, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(11):5450-7. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_843_20
22. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Долгичинский совет*. 2022;16(23):199-204 [Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Meditinskiy Sovet = Medical Council*. 2022;16(23):199-204 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204
23. Ndefo UA, Okoli O, Erowele G. Alogliptin: A new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(2):103-9. DOI:10.2146/ajhp130131
24. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Сахароснижающие средства в гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Zyrianov SK, Butranova OI. *Sakharosnizhaiushchie sredstva v geriatrii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
25. Dudkowski C, Tsai M, Liu J, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alogliptin in children, adolescents, and adults with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):279-88. DOI:10.1007/s00228-016-2175-1
26. Covington P, Christopher R, Davenport M, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30(3):499-512. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.03.004
27. Okondo MC, Johnson DC, Sridharan R, et al. DPP8 and DPP9 inhibition induces pro-caspase-1-dependent monocyte and macrophage pyroptosis. *Nat Chem Biol*. 2017;13:46-53. DOI:10.1038/nchembio.2229
28. Jones L, Jones AM. Suspected adverse drug reactions of the type 2 antidiabetic drug class dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i): Can polypharmacology help explain? *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(6):e01029. DOI:10.1002/prp2.1029
29. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14. DOI:10.1007/BF03261927
30. Kaku K, Kisanuki K, Shibata M, Oohira T. Benefit-Risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2019;42(11):1311-27. DOI:10.1007/s40264-019-00857-8
31. Лобанова К.Г., Северина А.С., Мартынов С.А., и др. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):124-34 [Lobanova KG, Severina AS, Martinov SA, et al. Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh)*. 2019;91(10):124-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000352
32. Park SH, Nam JY, Han E, et al. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4543. DOI:10.1097/MD.0000000000000453
33. Nakamura Y, Hasegawa H, Tsuji M, et al. Diabetes therapies in hemodialysis patients: Dipeptidase-4 inhibitors. *World J Diabetes*. 2015;6(6):840-9. DOI:10.4239/wjd.v6.i6.840
34. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:9. DOI:10.1186/1472-6823-13-9

35. Marino AB, Cole SW. Alogliptin: Safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract.* 2015;28(1):99-106. DOI:10.1177/0897190014522063
36. Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ. *РМЖ.* 2019;8(1):3-10 [Shestakova MV, Kachko VA. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Russian Medical Journal.* 2019;27(8-1):3-10 (in Russian)].
37. Фадеев В.В. Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(12):6-14 [Fadeev VV. Results of the first retrospective study of alogliptin compared with other oral hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in Russia ARRIVAL. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2023;19(12):6-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14
38. Cavender MA, White WB, Liu Y, et al. Total cardiovascular events analysis of the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2018;41(8):1022-7. DOI:10.1002/clc.22960
39. Mancheva M, Paljoskovska Jordanova S, Bosevski M. Carotid intima media thickness is in a relation to risk factors for coronary artery disease. *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(4):11-6. DOI:10.33529/ANGIO2020412
40. Lv Q, Yang Y, Lv Y, et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1403606. DOI:10.3389/fendo.2024.1403606
41. Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Long-term efficacy and safety of early alogliptin initiation in subjects with type 2 diabetes: An extension of the SPEAD-A study. *Sci Rep.* 2023;13(1):14649. DOI:10.1038/s41598-023-41036-1
42. Layman SN, Elliott WV, Neu DW, et al. Alogliptin and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Pharm Pract.* 2024;37(2):410-4. DOI:10.1177/08971900221135656
43. Enzan N, Matsushima S, Kaku H, et al. Beneficial effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction and diabetes. *JACC Asia.* 2023;3(1):93-104. DOI:10.1016/j.jacasi.2022.09.015
44. Echouffo-Tcheugui JB, Kaze AD, Fonarow GC, Dagogo-Jack S. Severe hypoglycemia and incident heart failure among adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e955-62. DOI:10.1210/clinem/dgab794
45. Shibuki K, Shimada S, Aoyama T. Meta-analysis of 11 heterogeneous studies regarding dipeptidyl peptidase 4 inhibitor add-on therapy for type 2 diabetes mellitus patients treated with insulin. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6321826. DOI:10.1155/2020/6321826
46. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(2):49-60 [Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: Additional results of the ENTIRE study. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):49-60 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12273
47. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, et al. Alogliptin: A DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(7):947-59. DOI:10.1007/s00228-023-03506-3
48. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: A 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1239-46. DOI:10.1111/dom.12377
49. El-Sahar AE, Shiha NA, El Sayed NS, Ahmed LA. Alogliptin attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice through modulation of TLR4/MYD88/NF- κ B and miRNA-155/SOCS-1 signaling pathways. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(2):158-69. DOI:10.1093/ijnp/pyaa078
50. El-Sayed SS, Ali SO, Ibrahim WW. Potential neuroprotective and autophagy-enhancing effects of alogliptin on lithium/pilocarpine-induced seizures in rats: Targeting the AMPK/SIRT1/Nrf2 axis. *Life Sci.* 2024;352:122917. DOI:10.1016/j.lfs.2024.122917
51. Safar MM, Abdelkader NF, Ramadan E, et al. Novel mechanistic insights towards the repositioning of alogliptin in Parkinson's disease. *Life Sci.* 2021;287:120132. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120132
52. Dhureja M, Deshmukh R. Impact of alogliptin on lipopolysaccharide-induced experimental Parkinson's disease: Unrevealing neurochemical and histopathological alterations in rodents. *Eur J Pharmacol.* 2024;975:176635. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176635
53. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2024 Update. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(5):899-912. DOI:10.3233/JPD-240272
54. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: A 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001787. DOI:10.1136/bmjdr-2020-001787
55. Pradhan R, Yu OHY, Platt RW, Azoulay L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of skin cancer among patients with type 2 diabetes: A UK population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(6):e003550. DOI:10.1136/bmjdr-2023-003550
56. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, et al. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:735824. DOI:10.3389/fendo.2021.735824
57. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., и др. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):504-13 [Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, et al. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):504-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12859
58. Christensen ML, Meibohm B, Capparelli EV, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pioglitazone in adolescents with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(10):1137-44. DOI:10.1177/0091270005279578
59. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and safety of pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):5389. DOI:10.1038/s41598-019-41854-2
60. Ipsen EØ, Madsen KS, Chi Y, et al. Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD013516. DOI:10.1002/14651858.CD013516.pub2
61. White U, Fitch MD, Beyl RA, et al. Adipose depot-specific effects of 16 weeks of pioglitazone on in vivo adipogenesis in women with obesity: A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2021;64(1):159-67. DOI:10.1007/s00125-020-05281-7
62. Arbas R, Dayrit SA, Dimalanta A, et al. A meta-analysis of randomized clinical trials on the effect of metformin vs. pioglitazone monotherapy on plasma adiponectin levels among patients with diabetes mellitus. *Egypt J Intern Med.* 2024;36:5. DOI:10.1186/s43162-023-00269-2
63. Chang ML, Tai J, Cheng JS, et al. Factors associated with treatment responses to pioglitazone in patients with steatotic liver disease: A 3-year prospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(7):2969-78. DOI:10.1111/dom.15622
64. Choi SS, Park J, Choi JH. Revisiting PPAR γ as a target for the treatment of metabolic disorders. *BMB Rep.* 2014;47(11):599-608. DOI:10.5483/bmbrep.2014.47.11.174
65. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):23-35 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (Part 1: The urgency of the problem, the prevalence, the effect of certain groups of drugs on the risk of development/progression heart failure). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):23-35 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35
66. Cheng D, Gao H, Li W. Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events – A systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2018;69(4):381-94. DOI:10.5603/EPa.2018.0036

67. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиопротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;(10):10-21 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(10):10-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21
68. Аметов А.С., Пьяных О.П., Вовк П.С. Перспективы применения пиоглитазона в профилактике и терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):56-63 [Ametov AS, Pyanykh OP, Vovk PS. Benefits for pioglitazone in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(2):56-63 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-2-56-63
69. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: A new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. DOI:10.1186/s12933-021-01294-7
70. Yen FS, Wang HC, Pan CW, et al. Pioglitazone exposure reduced the risk of all-cause mortality in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz026. DOI:10.1210/clinem/dgz026
71. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013927
72. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: The forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151. DOI:10.1007/s11892-019-1270-y
73. Lu Y, Ma D, Xu W, et al. Effect and cardiovascular safety of adding rosiglitazone to insulin therapy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2015;6(1):78-86. DOI:10.1111/jdi.12246
74. Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(2):388-93. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013977
75. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. DOI:10.1186/s12933-017-0617-4
76. Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz252. DOI:10.1210/clinem/dgz252
77. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781. DOI:10.1038/s41598-020-72967-8
78. Mannucci E, Giaccari A, Gallo M, et al.; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effects of pioglitazone on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):529-36. DOI:10.1016/j.numecd.2021.12.006
79. Yang J, Shi X, Wang Y, et al. Multi-target neuroprotection of thiazolidinediones on Alzheimer's disease via neuroinflammation and ferroptosis. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(3):927-45. DOI:10.3233/JAD-230593
80. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol*. 2015;78(2):284-94. DOI:10.1002/ana.24439
81. Lu CH, Yang CY, Li CY, et al. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: A population-based longitudinal study. *Diabetologia*. 2018;61(3):562-73. DOI:10.1007/s00125-017-4499-5
82. Megiri N, Mostafa YM, Ahmed A, et al. Pioglitazone ameliorates hippocampal neurodegeneration, disturbances in glucose metabolism and AKT/mTOR signaling pathways in pentyleneetetrazole-kindled mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(9):1113. DOI:10.3390/ph15091113
83. Lee HM, Hahn SJ, Choi BH. The antidiabetic drug rosiglitazone blocks Kv1.5 potassium channels in an open state. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022;26(2):135-44. DOI:10.4196/kjpp.2022.26.2.135
84. Lee HM, Yoon SH, Kim MG, et al. Effects of rosiglitazone, an antidiabetic drug, on Kv3.1 channels. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2023;27(1):95-103. DOI:10.4196/kjpp.2023.27.1.95
85. Harrer DC, Lüke F, Pukrop T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone for rescuing relapsed or refractory neoplasias by unlocking phenotypic plasticity. *Front Oncol*. 2024;13:1289222. DOI:10.3389/fonc.2023.1289222
86. Davidson MB, Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:102-10. DOI:10.1016/j.diabres.2017.11.002
87. Espinoza SE, Wang CP, Tripathy D, et al. Pioglitazone is equally effective for diabetes prevention in older versus younger adults with impaired glucose tolerance. *Age (Dordr)*. 2016;38(5-6):485-93. DOI:10.1007/s11357-016-9946-6
88. Yen CL, Wu CY, Tsai CY, et al. Pioglitazone reduces cardiovascular events and dementia but increases bone fracture in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A national cohort study. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(7):2721-33. DOI:10.18632/aging.204643
89. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:615409. DOI:10.3389/fendo.2021.615409. Corrigendum: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;13:840299. DOI:10.3389/fendo.2022.840299
90. Karim A, Laurent A, Munsaka M, et al. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: Pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(10):1210-9. DOI:10.1177/0091270009338938
91. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):1005-20. DOI:10.1517/17425255.2015.1041499
92. Hwang I, Kim Y, Yoo H, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between evogliptin and pioglitazone in healthy male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4493-502. DOI:10.2147/DDDT.S275336
93. Anson M, Henney AE, Zhao SS, et al. Effect of combination pioglitazone with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists on outcomes in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and real-world study from an international federated database. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2606-23. DOI:10.1111/dom.15576
94. Tomlinson B, Chan P, Lam CWK. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):29-42. DOI:10.1080/14656566.2021.1985465
95. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Жаркова П.О. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021;4:39-48 [Demidova TYu, Ushanova FO, Zharkova PO. Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2021;4:39-48 (in Russian)]. DOI:10.47407/ef2021.2.4.0048
96. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al.; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361-71. DOI:10.1185/03007990903156111
97. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1028-35. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x
98. Kaku K, Katou M, Igeta M, et al. Efficacy and safety of pioglitazone added to alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, comparative study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1198-201. DOI:10.1111/dom.12555
99. Kim HJ, Jeong IK, Hur KY, et al. Comparison of efficacy of glimepiride, alogliptin, and alogliptin-pioglitazone as the initial periods of therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: An open-label, multicenter, randomized, controlled study. *Diabetes Metab J*. 2022;46(5):689-700. DOI:10.4093/dmj.2021.0183

100. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565-74. DOI:10.1530/EJE-13-0639
101. Park JY, Lee J, Choi YH, et al. Efficacy and safety of alogliptin-pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus poorly controlled with metformin: A multicenter, double-blind randomized trial. *Diabetes Metab J*. 2024;48(5):915-28. DOI:10.4093/dmj.2023.0259
102. Kim JM, Kim SS, Kim JH, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus glimepiride after metformin and alogliptin combination therapy: A randomized, open-label, multicenter, parallel-controlled study. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):67-77. DOI:10.4093/dmj.2018.0274
103. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-22. DOI:10.1210/jc.2011-2243
104. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: A 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088-96. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x
105. Поздняк А.О., Елсукова О.С., Никитина Е.А. Влияние фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона на факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Практическая медицина*. 2024;22(3):63-7 [Pozdnyak AO, Elsukova OS, Nikitina EA. Effect of a fixed combination of alogliptin and pioglitazone on risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Practical Medicine*. 2024;22(3):63-7 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2024-3-63-67
106. Pan C, Han P, Ji Q, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*. 2017;9(4):386-95. DOI:10.1111/1753-0407.12425
107. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406-8. DOI:10.2337/dc10-0159
108. Aoki K, Nagakura M, Taguri M, et al. Effect of switching from an anti-diabetic loose dose combination to a fixed dose combination regimen at equivalent dosage for 6 months on glycemic control in Japanese Patients with type 2 diabetes: A pilot study. *J Clin Med Res*. 2017;9(8):719-24. DOI:10.14740/jocmr3067w
109. Aoki C, Suzuki K, Kuroda H, et al. Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci*. 2017;79(1):9-16. DOI:10.18999/nagjms.79.1.9
110. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915-25. DOI:10.1007/s00125-011-2447-3
111. Okamura K, Shirai K, Miyazaki M, et al. Investigation of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor/thiazolidinedione combination drug for patients with type 2 diabetes and poor glycemic control: Difficulty with patient enrollment. *J Clin Med Res*. 2019;11(2):89-97. DOI:10.14740/jocmr3558

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Медицина в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

К.А. Пашков^{✉1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия

Аннотация

В статье освещены основные события, открытия и принципы организации медицинской помощи на фронте и в тылу во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Рассмотрены основные аспекты военно-полевой медицинской доктрины, системы этапного лечения раненых, комплекса противоэпидемических мероприятий, охраны материнства и детства, роль выдающихся ученых и организаторов здравоохранения в победе над фашизмом.

Ключевые слова: история медицины, медицина в годы войны

Для цитирования: Пашков К.А. Медицина в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. Терапевтический архив. 2025;97(8):750–758. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203354

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

Medicine during the Great Patriotic War of 1941–1945

Konstantin A. Pashkov^{✉1,2}

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Abstract

The article highlights the main events, discoveries and principles of organizing medical care at the front and in the rear during the Great Patriotic War of 1941–1945. The main aspects of the battlefield medical doctrine, the system of stepwise casualty care, the complex of anti-epidemic measures, the care of motherhood and childhood, the role of outstanding scientists and health care organizers in the victory over fascism are considered.

Keywords: medical history, medicine during the war

For citation: Pashkov KA. Medicine during the Great Patriotic War of 1941–1945. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(8):750–758. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203354

Введение

Великая Отечественная война (ВОВ) 1941–1945 гг. изменила ход истории всей планеты. Вспоминая о ней, прилагательное «самая» употребляют как одно из наиболее красноречивых: самая кровопролитная, самая жестокая, самая смертоносная. Одни считают ее лишь частью Второй мировой войны и бодро празднуют свою победу, подписанную на борту линкора «Миссури», другие же предпочитают и вовсе забыть. Одни сдали свои страны за дни или в лучшем случае недели, другие же предпочли не участвовать совсем, тихо наблюдая, что будет. Помогавших преодолеть самую вооруженную армию мира было немного, но они все-таки были. Это Китай, Монголия, ряд покоренных государств Европы и, как ни странно, Великобритания и США. Постепенно сформировалась антигитлеровская коалиция, в которую вошли 50 стран, открылся второй фронт, однако это было уже после битвы под Москвой и Сталинградом, Курской дуги и снятия блокады Ленинграда, когда наша армия дала решительный отпор врагу, а исход войны стал предопределен – в июне 1944 г., тогда, когда нашего солдата будет уже не остановить!

Цена Победы была высока. По неполным данным, за годы войны фашисты уничтожили на территории СССР 1 710 городов, свыше 70 тыс. сел и деревень, 98 тыс. колхозов, 1 876 совхозов, 32 тыс. заводов, 65 тыс. км железнодорожных путей, другую инфраструктуру. Понесенные СССР потери потрясают – 27 млн человек (**табл. 1**).

Все они от мала до велика ушли в бессмертие. Они и есть наш самый настоящий бессмертный полк.

Медицина нашей страны сыграла решающую роль в победе в ВОВ. Усилиями медиков в строй возвращены 17 млн человек [2]. Фактически каждый день из госпиталей на фронт приходила целая дивизия. Как отмечали многие военачальники, цена этих бойцов была вдвое больше, поскольку солдат с боевым опытом сражался совсем по-другому, как говорится, за одного битого двух небитых дают. В строй удалось вернуть 10,5 млн (71,7%) раненых и 6,6 млн (86,7%) больных, летальность составила 5,3 и 3,7% соответственно [3]. Медицинская служба планомерно набирала силу, и уже с января 1943 г. из 100 красноармейцев, получивших ранение в бою, 85 возвращались в армию из медсанбатов, армейских и фронтовых госпиталей [4].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Пашков Константин Анатольевич – д-р мед. наук, проф., проф. РАН, зав. каф. истории медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». E-mail: 7246954@gmail.com

✉ Konstantin A. Pashkov. E-mail: 7246954@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9155-4006

Таблица 1. Потери войск и гражданского населения в ВОВ, тыс. человек [1]
Table 1. Military and civilian casualties in the Second World War, thousand people [1]

Потери войск		Потери гражданского населения	
Убитые в боях и умершие от ран на этапах медицинской эвакуации	5 226,8	Преднамеренно истреблены	7 420,135
Умершие от ран в госпиталях	1 102,8	Погибли на принудительных работах в Германии	2 164,313
Небоевые потери	555,5	Погибли от жестоких условий оккупационного режима (голода, ИЗ, отсутствия медицинской помощи и др.)	4 100,000
Пропавшие без вести и попавшие в плен	5 059,0		
Итого	11 944,1	Итого	13 684,448

Таблица 2. Потери медицинской службы в годы ВОВ [1]
Table 2. Medical service casualties during the Second World War [1]

Категория	Безвозвратные		Санитарные		Общие, тыс. человек	По категориям медицинского состава, %
	тыс. человек	% к общим потерям	тыс. человек	% к общим потерям		
Врачи	5 319	67,3	2 584	32,7	7 903	3,8
Средний медицинский персонал	9 198	53,7	7 943	46,3	17 141	8,0
Санитарные инструкторы	22 723	38,9	35 736	61,1	58 459	27,8
Санитары, санитары-носильщики	47 553	37,4	79 545	62,6	127 098	60,4
Итого	84 793	40,3	125 808	59,7	210 601	100

Как это удалось? Ни одна медицинская служба в мире не могла быть готова к натиску такого масштаба, при том что в захваченных фашистами в первые месяцы войны областях страны находились почти 40% врачей. В 1941 г. безвозвратные потери офицеров-медиков составили около 4,5 тыс. человек. Общие потери медицинской службы за годы войны превысили 210 тыс. человек (табл. 2).

В начале 1942 г. численность личного состава медицинской службы снизилась без малого на 70%. В начале войны хирургов насчитывалось лишь около 12,6 тыс. человек, что составляет менее 1/2 необходимого числа. После начала боевых действий потребность в хирургах общего профиля и хирургах-офтальмологах увеличилась в 7 раз, еще больше требовались нейрохирурги, потребность в которых возросла в 15 раз, что было обусловлено поражающим эффектом вооружения и, как следствие, характером ранений. Огромная нагрузка легла на женщин-медиков: 46% всех медицинских работников, 41% фронтовых врачей, 43% хирургов, 100% медицинских сестер и 40% санитарных инструкторов и санитарок были женщинами [5]. Даже мобилизация из гражданского здравоохранения около 80 тыс. врачей не сняла кадровой проблемы.

Решить поставленные задачи медикам позволил целый комплекс мер и достижений как военной, так и гражданской медицины. С одной стороны, когда мы говорим о войне, мы понимаем, что для победы нужен боеспособный солдат, с другой – без тыла нет победы. Тыл – это транспорт, продовольствие, вооружение и, насколько возможно, нормальная жизнь людей, способных произвести все, что нужно фронту.

Изучение опыта медицины в годы ВОВ показывает, что система организации медицинской помощи раненым и больным красноармейцам сложилась из звеньев, которые удалось создать в первый год войны, и продолжила свое со-

вершенствование в послевоенные годы. Основные подходы и принципы работы не утратили актуальности в период Афганской войны, в вооруженных конфликтах, чрезвычайных ситуациях конца XX и начала XXI в., а в настоящее время – в ходе Специальной военной операции.

Главными действующими лицами в медицине военного периода следует считать Ефима Ивановича Смирнова (1904–1989) – начальника Главного военно-санитарного управления Красной армии, а также Георгия Андреевича Митерева (1900–1977) – наркома здравоохранения СССР.

Основными принципами медицины в годы ВОВ стали: окончательное утверждение системы этапного лечения раненых; внедрение военно-полевой медицинской доктрины; переподготовка и кадровое обеспечение; активная работа медицинской и фармацевтической промышленности; профилактика и борьба с инфекционными заболеваниями; опора на открытия ученых; охрана здоровья гражданского населения, материнства и детства.

Еще в сентябре 1940 г. Ефим Иванович Смирнов заявил, «что в военное время медицинская служба должна стать основным поставщиком резервов для действующей армии» [6]. В феврале 1942 г. на 5-м пленуме Ученого медицинского совета при начальнике Главного военного следственного управления конкретизированы задачи военно-медицинской службы:

- 1) возвращение в строй не менее 75% раненых;
- 2) сведение к минимуму летальности на этапах эвакуации;
- 3) сведение к минимуму инвалидности среди раненых;
- 4) недопущение эпидемических вспышек в войсках.

Система этапного лечения раненых

Первым ответом на вызов войны стала быстро разработанная система этапного лечения раненых с эвакуацией

Таблица 3. Численность врачей (тыс. человек) и число больничных коек (тыс.) [9]
Table 3. Number of doctors and hospital beds [9]

Годы	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1950	1955
СССР								
Численность врачей (без зубных)*	140,8	69,9	78,5	91,2	108,5	126,2	247,3	310,2
Число больничных коек (без госпиталей)**	790,9	429,1	467,7	591,3	727,9	860,7	1 010,7	1 288,9
РСФСР								
Численность врачей (без зубных)*	82,2	51,4	56,3	65,4	70,8	80,5	148,9	183,4
Число больничных коек (без госпиталей)**	482,0	339,2	374,1	455,0	476,9	543,7	609,8	761,7

*Без военнослужащих, ** за 1941–1944 гг. приведены данные эвакогоспиталей.

их по назначению. Истоки этого подхода уходят в работы многоопытных военных врачей Н.И. Пирогова, разработавшего важнейшие принципы организации эвакуации раненых и больных, В.А. Опделя, предложившего принцип этапного лечения, и Б.К. Леонардова, обосновавшего необходимость эвакуации по назначению [7]. Система медицинской помощи Красной армии в годы войны включала первичную медицинскую базу в подразделениях и соединениях (санинструкторы и медсанбаты) и госпитальные базы тыла армии, фронта и эвакогоспитали Наркомздрава. Несовместимые с жизнью травмы, шок и кровопотеря становились главными причинами гибели на поле боя, поэтому сроки и качество оказания первой медицинской помощи стали важнейшими условиями успеха. Борьба за жизнь раненого начиналась прямо на поле боя. Санинструкторы с бойцами санитарных отделений (в 1941 г. – 5 человек на 80 красноармейцев), находясь на передовой под огнем противника, оценивали вид ранения и его тяжесть, оказывали первую доврачебную помощь и эвакуировали раненого в так называемые «гнезда раненых». Санитары-носильщики доставляли раненых в батальонный, а иногда и в полковой медпункт. После победы подсчитано, что 84% раненых получили первую помощь на поле боя, а 93% – в течение 3 ч с момента ранения. «Ни один раненый не должен остаться на поле боя» – требование приказа 1941 г., которое сохранялось на протяжении всей войны. Согласно приказу 281 «О порядке предоставления к правительственной награде военных санитаров и носильщиков за хорошую боевую работу», подписанному комиссаром обороны СССР И.В. Сталиным 23 августа 1941 г., медалью «За отвагу» или «За боевые заслуги» награждали за вынос 15 раненых, орденом Красной Звезды – за 25, орденом Красного Знамени – за 40, орденом Ленина – за 80 спасенных жизней. Следует отметить, что учитывали только тех раненых красноармейцев, которых удавалось вынести с оружием [8].

В 0,5–1,5 км от передовой располагался батальонный медпункт, в котором оказывали доврачебную медицинскую помощь и обеспечивали экстренную отправку раненых в тыл. Командовал в нем офицер-военфельдшер. В его подчинении было не более 3 санинструкторов и 4 санитаров. Согласно нормативу не позднее чем через 6 ч после ранения боец должен был оказаться в полковом медицинском пункте. Их развешивали в палатках, домах, землянках. Относительная удаленность от переднего края в 1,5–5 км давала возможность врачам остановить кровотечение, провести первичную обработку ран, ввести противостолбнячные и противогангренозные сыворотки, если необходимо – перелить кровь и сделать транспортную иммобилизацию. Штат такого подразделения был не маленький: 4 врача-

офицера, 11 военфельдшеров, до 40 санинструкторов и санитаров. Обращает на себя внимание четкость ведения медицинской документации. Для этого использовали любую бумагу – от тетрадных листов до этикеток от банок тушенки.

Медсанбат – это медико-санитарный батальон, который входил в состав дивизии и располагался в 6–10 км от передовой. В него раненых и больных доставляли не позже 12 ч после ранения. Данное подразделение всегда двигалось с действующей армией и разворачивало свою работу там, где можно было развернуть полноценный госпиталь – от домов до палаток и землянок. Медсанбаты стали настоящими центрами активной хирургической деятельности. В полевых условиях оперировали 3/4 раненых, а нуждавшихся в продолжении лечения отправляли поглубже в тыл, полевые подвижные госпитали.

На полевые подвижные госпитали приходилась самая тяжелая в хирургическом плане работа. Здесь оказывали помощь тяжелораненым и нуждавшимся в специализированном лечении. Здесь же в 15–30 км от линии фронта проводили окончательную сортировку раненых. Солдат и офицеров с более тяжелыми ранениями эвакуировали в тыл страны. Автотранспортом, поездами, самолетами и парходами везли раненых в сортировочно-эвакуационные госпитали.

Для более четкой организации помощи было принято решение о том, что сортировочно-эвакуационные госпитали являются частью гражданского здравоохранения. Они находились в подчинении Наркомздрава СССР, но во главе их стояли военные врачи (табл. 3).

Система этапов медицинской эвакуации, достигавшая к концу войны нескольких тысяч километров, работала как часы. Военно-санитарные поезда проезжали за сутки до 650 км – на огромной для военного времени скорости. Вопросами транспортировки раненых занимался лично начальник Главного управления тыла Красной армии Андрей Васильевич Хрулёв (1892–1962). Усилиями этого талантливого военачальника в начале войны сформировано 286 постоянных и 138 временных военно-санитарных поездов. Если в начале войны перевозку раненых осуществляли 295 санитарных самолетов, то к ее концу в состав военно-санитарной авиации входили 9 полков и 10 эскадрилий, в которых эксплуатировалось до 600 самолетов.

Военно-полевая медицинская доктрина

Как мы понимаем, для медицинского обеспечения фронта в ряды военных медиков мобилизованы представители различных медицинских специальностей и школ. Большинство из них не были знакомы со спецификой воен-

ной медицины. Представьте себе терапевта или психиатра в операционной. Не менее сложно приходилось и гражданским хирургам. Когда за шторкой символической операционной сотни раненых, времени решать, нужна ампутация или можно еще попытаться спасти травмированную конечность, практически нет. Ответ на эти сложные в профессиональном и этическом плане вопросы дан в 1942 г. – утверждается Военно-полевая доктрина, или единая система лечебно-эвакуационных мероприятий. Главным результатом этого документа стала полная унификация хирургической помощи. Это было сделано впервые в истории войн и дало блестящий результат. Вся медицинская служба начала действовать по единому стандарту: ранняя транспортная иммобилизация, борьба с травматическим шоком, обезболивание – широкое применение новокаиновых блокад, ведение всех ран как инфицированных – наложение вторичного шва, ранняя борьба с инфекцией – применение антимикробных препаратов при первичной хирургической обработке ран, вакцинопрофилактика.

Очень быстро стало понятно, что нужно не только хирургическое, но и специализированное лечение раненых, больных. Наиболее авторитетные ученые-медики заняли должности главных специалистов фронтов и армий. Среди них главный хирург Красной армии с 1941 г. Николай Николович Бурденко (1876–1946), главный хирург Военно-морского флота СССР с 1939 г. Юстин Юлианович Джанелидзе (1883–1950), главный терапевт Красной армии с 1941 г. Мирон Семенович Вовси (1897–1960), главный терапевт Военно-морского флота СССР с 1942 г. Александр Леонидович Мясников (1899–1965), Тихон Ефимович Болдырев (1900–1984), возглавлявший с 1941 г. Противоэпидемическое управление Главного военно-санитарного управления Красной армии, главный стоматолог Красной армии с 1942 г. Давид Абрамович Энтин (1888–1957) и др. [10]. В тылу развевались терапевтические, психиатрические, челюстно-лицевые и другие профильные госпитали.

Кадровое обеспечение

Подготовка кадров для военно-медицинской службы стала важнейшей задачей. Большая часть из 65 тыс. выпускников медицинских и стоматологических вузов в 1941–1945 гг. сразу же направлялась в армию. Так, выпуск 1941 г. – 15,8 тыс. врачей – пришелся на начало военных действий. Из-за нехватки врачей осенью 1941 г., зимой, весной 1942 г. досрочно были выпущены еще 18,1 тыс. врачей (большинство из них были без законченного медицинского образования). Летом 1942 г. проведен дополнительный набор 22 тыс. студентов. В 1942, 1943 г. по сокращенным учебным планам выпущены 16,4 тыс. врачей. Перелом наступил в 1944 г., когда 7 тыс. врачей были выпущены по полноценным учебным планам. Принятые меры позволили через год войны укомплектовать медслужбу врачами на 91%, фельдшерами – на 98%, санитарными инструкторами – на 92%. По данным Наркомздрава СССР, на 1941 г. в составе военно-медицинской службы трудились 256,4 тыс. врачей (в том числе 12 тыс. кадровых военных врачей, 217 тыс. мобилизованных врачей, из которых 96,3 тыс. – женщины, 147,7 тыс. – мужчины) и около 500 тыс. медработников (в том числе 228 тыс. медицинских сестер). В годы войны постоянно проводились научно-практические конференции, велась переподготовка врачей и повышалась их квалификация. Шли защиты диссертаций. К примеру, только по проблемам эпидемиологии, инфекционных заболеваний (ИЗ) в медицинских институтах страны велось 200 научных разработок. Обо всех новых методиках и подходах

фронтные госпитали узнавали в считанные дни. Особых слов уважения заслуживают преподаватели медицинских вузов и училищ. Утром оперировали в госпиталях, днем вели занятия на нескольких кафедрах одновременно, а вечером снова возвращались к постелям больных. Главный научно-практический потенциал в медицинском обеспечении армии составили свыше 300 академиков, заслуженных деятелей науки и профессоров, около 3 тыс. докторов и кандидатов наук.

Работа медицинской промышленности

Работа медицинской промышленности еще в довоенное время вызывала недовольство наркома здравоохранения СССР Георгия Андреевича Митерева. Так, в 1939 г. она «не справилась с программой по номенклатуре медаппаратуры и инструментария, сорвав тем самым нормальное снабжение аптек и больниц». В недостаточном количестве производились лекарственные средства (салицилаты, наркотический эфир), хирургические и зубоорудные инструменты, шприцы и др. В 1940 г. химико-фармацевтическая промышленность не выполнила план по Стрептоциду на 21%, по ацетилсалициловой кислоте – на 30%, по наркотическому эфиру – на 50%. Медико-инструментальная промышленность выполнила план по производству хирургического инструментария на 60–70%, шприцов – на 45%, автоклавов – на 42%, металлических стерилизаторов – на 52%, дезинфекционных камер – на 33%. С началом войны положение только ухудшилось – 40 из 59 фармацевтических заводов захватили гитлеровцы. Ряд предприятий медико-инструментальной и химико-фармацевтической промышленности были эвакуированы из Москвы, Ленинграда, городов Украины и Белоруссии на Восток, но им было необходимо время для разворачивания производства. Ситуацию серьезно усугубляли недостаток сырья для производства медикаментов и, конечно, нехватка персонала. В действующую армию были мобилизованы 75% провизоров. К концу 1941 г. объемы производства фармацевтической промышленности упали до катастрофических 8% от довоенного уровня. В августе 1941 г. по приказу Наркомздрава СССР с производства были сняты не являющиеся предметом первой необходимости в военное время 155 наименований медицинских инструментов. Улучшить ситуацию с поставками лекарств удалось во II квартале 1942 г. Ряд заводов химической и пищевой промышленности перепрофилировали на производство лекарств, а также вошли в строй эвакуированные предприятия. Фармацевтическая промышленность не только наладила выпуск известной номенклатуры лекарств, но и успешно освоила производство новых препаратов, необходимых для лечения раненых воинов и граждан страны. Десятки тысяч солдат и офицеров спас от раневой инфекции отечественный пенициллин.

Увеличился выпуск более востребованных изделий медицинского назначения (табл. 4).

К концу войны, в 1945 г., медицинская промышленность по выпуску ряда важнейших медикаментов и медицинских инструментов превысила показатели 1940 г. (табл. 5).

Профилактика и борьба с ИЗ

Войны всегда сопровождаются эпидемиями или значительными вспышками эпидемических заболеваний, которые распространяются по путям движения войск, создают угрозу и для гражданского населения. Главным результатом проведенных противоэпидемических мероприятий стало отсутствие в годы ВОВ массовых эпидемий на фронте и в тылу. Проводимые в войсках профилакти-

Таблица 4. Список основных изделий, выпуск которых увеличивается за счет снимаемых с производства [11]
Table 4. List of main products whose production is increasing due to the discontinuation of other products [11]

Наименование изделия	Количество выпущенных дополнительных изделий
Пинцеты Кохера 13 см	25 тыс.
Пинцеты Пеана 12 см	25 тыс.
Пинцеты анатомические 13 см	28 тыс.
Пинцеты хирургические 13 см	22 тыс.
Иглодержатели Матье 17 см	15 тыс.
Корнцанги прямые и изогнутые 26 см	10 тыс.
Скальпели брюшистые	50 тыс.
Скальпели остроконечные	50 тыс.
Скальпели глазные брюшистые средние	5 тыс.
Скальпели брюшистые остроконечные	5 тыс.
Шприцы «Рекорд»	30 тыс.
Иглы к шприцам	1 млн
Иглы для переливания крови	50 тыс.
Каркасы для лечения ожогов	10 тыс.
Щипцы для держания кости по Фарабефу	5 тыс.
Ножницы Купера	40 тыс.
Маски для наркоза	8 тыс.
Долота Ламботта 13 см	10 тыс.
Установка Брауна	3 тыс.
Столы операционные походные	1 тыс.
Тележки с носилками	1 тыс.

Таблица 5. Изделия медицинского назначения, направленные в Красную армию в годы ВОВ [3]
Table 5. Medical products supplied to the Red Army during the Great Patriotic War [3]

Наименование изделия	Количество изделий
Ампульные препараты	Более 160 млн шт.
Шприцы	Более 488 тыс. шт.
Перевязочные средства в пересчете на марлю	Более 800 млн м
Шины Крамера	Более 3,4 млн шт.
Шины Дитерихса	Более 800 тыс. шт.
Малые операционные наборы	1303 шт.
Большие операционные наборы	622 шт.
Автоклавы	4246 шт.
Медицинские ножницы	1 189 300 шт.
Скальпели	4 778 000 шт.

ческие санитарно-эпидемические мероприятия включали медицинский контроль за состоянием здоровья красноармейцев, гигиеной питания, водоснабжения и размещения войск, иммунизацию личного состава войск против угрожающих им ИЗ, эшелонизированную эпидемиологическую разведку, предупреждение заноса инфекций, их возникновения и распространения от источников внутри войск. Постановлением Государственного комитета обороны предписано дополнительно сформировать на путях передвижения войск 50 санитарно-контрольных пунктов, 24 санитарно-эпидемиологических отряда округов и армий, 2 санитарно-эпидемиологические лаборатории округов и фронтов, 58 инфекционных полевых госпиталей, 29 обмывочно-дезинфекционных рот, 30 прачечно-дезинфекционных отрядов эвакупунктов, 137 гарнизонных банно-дезинфекционно-прачечных отрядов в тылу, 5 дезинфекционно-инструкторских отрядов фронтов.

Свою эффективность доказала и санитарная разведка. В ее задачи входили выявление эпидемических очагов, обнаружение пригодных к использованию источников водоснабжения, обследование трофейных продуктов. За годы войны обследовано почти 45 тыс. населенных пунктов, выявлено свыше 49 тыс. очагов сыпного тифа и почти 138 тыс. заболевших. Впервые выявлены природные очаги инфекций, таких как крымская геморрагическая лихорадка, новые очаги клещевого энцефалита на территории Калининской области.

Противоэпидемические мероприятия в тылу были прерогативой Наркомздрава. Меры были масштабные: регулярная дезинфекция мест общественного пользования, увеличение коечной сети из расчета 2 инфекционные койки на 1 тыс. населения. Промышленные предприятия должны были организовать широкое производство мыла и его заменителей. К борьбе с эпидемическими заболеваниями была привлечена вся сеть санитарно-противоэпидемических и лечебно-профилактических учреждений, научных институтов, Красного Креста. Широкий размах приобрела санитарная пропаганда: выпуск статей, плакатов, листовок, памяток, брошюр. По данным Наркомздрава СССР, несмотря на принятые меры, в 1945 г. заболеваемость паразитарными тифами в среднем по стране составляла 25,9 на 10 тыс. населения, превышая показатель довоенного 1940 г. в 10 раз. Заболеваемость малярией в 1945 г. превышала довоенный уровень на 32,5%. Заболеваемость брюшным тифом к 1945 г. снизилась до 4,9 на 10 тыс. населения, что было на 14% ниже довоенного уровня. Заболеваемость дизентерией снизилась с 45,8 в 1940 г. до 5,9 на 10 тыс. населения к концу войны. Относительно хорошие показатели были достигнуты и по другим острозаразным заболеваниям (табл. 6).

Благодаря системе противоэпидемических мероприятий качественно улучшилась ситуация с туберкулезом. В августе 1941 г. Наркомздрав СССР разослал циркуляр «О мерах по сохранению противотуберкулезной сети и улучшению фтизиатрического обеспечения населения». В 1942 г. принимается решение о том, что всем новорожденным необходимо делать прививки от туберкулеза. Один год спустя издается приказ «О мероприятиях по борьбе с туберкулезом». В СССР начинает создаваться целая сеть больниц, санаториев и специализированных детских противотуберкулезных учреждений. Больным назначали даже дополнительный паек. К концу войны смертность упала ниже довоенных показателей, чему способствовали работа терапевтов, которым было предписано обращать пристальное внимание на признаки туберкулеза, выборочная рентгенодиагностика военных, проведение флюорографии.

Таблица 6. Заболеваемость населения СССР острозаразными болезнями, тыс. заболеваний [8]**Table 6. Incidence of highly contagious diseases in the USSR population, thousands of cases [8]**

Острозаразные болезни	1940 г.	1941 г.	1942 г.	1943 г.	1944 г.	1945 г.
Брюшной тиф	106,1	66,4	116,1	116,4	101,2	88,1
в том числе в городской местности	57,4	35,8	75,8	73,4	60,9	56,2
Паратиф	12,3	7,3	11,7	15,3	11,6	10,9
в том числе в городской местности	7,9	4,7	8,8	11,6	8,9	8,5
Дизентерия	272,5	485,4	390,0	247,8	178,9	99,5
в том числе в городской местности	–	316,1	290,7	187,2	118,9	72,3
Токсическая диспепсия	275,3	167,6	117,7	47,9	35,4	25,4
в том числе в городской местности	–	72,2	51,5	20,8	14,7	14,1
Сыпной тиф	47,3	59,1	367,8	311,5	613,7	429,8
в том числе в городской местности	10,7	13,7	168,1	80,6	131,5	76,6
Корь	1 173,9	1 188,0	370,7	143,2	1 035,1	587,3
в том числе в городской местности	–	652,5	179,6	91,7	423,3	279,9
Скарлатина	249,2	220,2	105,2	50,3	66,2	207,8
в том числе в городской местности	–	123,1	67,3	31,0	40,8	130,6
Дифтерия	172,3	153,4	149,0	123,9	126,8	86,2
в том числе в городской местности	–	92,3	78,3	72,3	65,9	50,9
Коклюш	449,9	370,1	228,1	188,3	361,7	176,2
в том числе в городской местности	–	182,5	91,6	78,5	113,9	71,2
Цереброспинальный менингит	33,4	24,6	17,9	6,6	5,6	6,7
в том числе в городской местности	–	10,1	11,2	3,6	2,4	3,0
Малярия – всего	3 140,4	–	2 179,7	3 025,5	3 941,2	4 045,9
в том числе в городской местности	–	–	569,8	–	1 122,3	1 075,5
Малярия свежая	950,4	–	480,0	706,7	1 043,0	1 180,2
в том числе в городской местности	–	–	149,0	–	368,3	414,2
Грипп	14 257,9	–	5 296,0	6 810,7	7 448,2	7 251,0
в том числе в городской местности	–	–	3 220,5	–	4 162,0	3 915,5
Бруцеллез – всего	18,7	–	34,3	33,9	33,8	43,0
в том числе в городской местности	–	–	7,0	–	8,2	8,8
Бруцеллез свежий	–	–	6,6	6,1	8,1	8,8
в том числе в городской местности	–	–	2,4	–	3,0	2,4
Цинга	–	–	145,3	147,2	102,3	71,9
в том числе в городской местности	–	–	82,8	–	30,8	16,7

Роль ученых-медиков

Плечей блестящих ученых и организаторов здравоохранения разработаны методики лечения, в которых нуждались раненные и больные. Их работа стала логичным ответом на задачи военно-полевой доктрины.

Николай Нилович Бурденко выпустил не одни указания фронтовым хирургам. Одним из самых главных стало применение вторичного шва как главного элемента восстановительной хирургии.

Сталинская премия (1946) за научную разработку хирургических методов лечения гнойных заболеваний и ранений была присуждена доктору медицинских наук, епископу Русской православной церкви Валентину Феликсовичу Войно-Ясенецкому (архиепископу Луке) (1877–1961), автору монографий «Очерки гнойной хирургии» и «Поздние резекции при огнестрельных ранениях суставов» [12].

Метод местной анестезии «ползучий инфильтрат», разработанный Александром Васильевичем Вишневским (1874–1948), стал одним из основных при оперативных вмешательствах в госпиталях. Согласно статистике к нему прибегали почти в 90% случаев. Разработанная им еще до начала войны масляно-бальзамическая повязка (знаменитая «Мазь Вишневского») нашла не менее широкое применение не только из-за высокой эффективности, но и из-за простоты приготовления. За эти изобретения А.В. Вишневский в 1942 г. был удостоен Сталинской премии.

Владимир Александрович Неговский (1909–2003) в годы войны сформировал фронтовую бригаду, с которой опробовал приемы реанимации солдат, находившихся в состоянии клинической смерти.

Александр Николаевич Бакулев (1890–1967) предложил радикальную хирургическую обработку черепно-

мозговых ранений с наложением глухого шва независимо от сроков оперативного вмешательства.

Федор Исаакович Машанский (1894–1991) написал работу по замещению огнестрельных дефектов нервов.

Разработанная Ниной Ефимовной Гефен (р. 1915) и Николаем Ивановичем Александровым (1908–1972) поливакцина Научно-исследовательского испытательного санитарного института Рабоче-крестьянской Красной армии (поливакцина НИИСИ) разрешила самую сложную задачу военной медицины – иммунизацию после однократной прививки одновременно против семи инфекций: брюшного тифа, паратифов А и В, дизентерии Шига и Флекснера, холеры, столбняка. Весной 1943 г. поливакцина поступила в армию, и начата обязательная вакцинация [13]. За годы войны в плановом порядке и в качестве противоэпидемиологических мер поливакциной НИИСИ привили более 30 млн человек.

В 1946 г. Сталинскую премию получили два доктора медицинских наук – Николай Акимович Гайский (1884–1947) и Борис Яковлевич Эльберт (1890–1963), которые создали противотуляремию вакцину. В ходе Сталинградской битвы у немецких солдат была вспышка туляремии – мыши сделали свое дело, однако советские солдаты были уже привиты.

Зинаида Виссарионовна Ермольева (1898–1974) вместе с Лидией Михайловной Якобсон (1904–1986) разработали методику быстрой диагностики холеры путем выделения холерного вибриона в присутствии бактериофага. За это открытие в 1942 г. З.В. Ермольева удостоена Сталинской премии. Полученные деньги она отдала в Фонд обороны, на которые был построен истребитель «ЛА 5», который бил врага с ее именем на борту. В том же 1942 г. З.В. Ермольева впервые в СССР получила крустозин (пенициллин). Георгий Францевич Гаузе (1910–1986) и Мария Георгиевна Бражникова (1913–1998) стали первооткрывателями грамицидина – одного из первых в СССР антибиотиков. Чтобы отличать свой препарат от американского, авторы отечественного препарата (лауреаты Сталинской премии в 1946 г.) к названию добавили букву «С» (сокр. от «Советский»). С 1942 г. грамицидин стали успешно использовать во фронтовых госпиталях.

Советский химик-органик Исаак Яковлевич Постовский (1898–1980) участвовал в разработке промышленного производства сульфаниламидных препаратов (норсульфазола). Им было создано средство для лечения трудно заживающих ран – паста Постовского. В ее состав входила смесь сульфацила натрия, Стрептоцида и бентонитовой глины.

Выдающийся отечественный микробиолог, член-корреспондент АН СССР (1939) и академик АМН СССР (1945) Николай Федорович Гамалея (1859–1949) в самый разгар войны придумал эффективный метод профилактики гриппа, в частности он предложил смазывать слизистые оболочки носа препаратами олеиновой кислоты, что позволило снизить заболеваемость гриппом в несколько раз. Вспоминая «испанку» в Первую мировую войну, его разработку трудно переоценить.

Советский химик Александр Владимирович Палладин (1885–1972) в 1942 г. в лаборатории Уфимского витаминного завода синтезировал новое лекарственное средство – бисульфат натрия и менадиона, получившее название Викасол. В ходе клинических испытаний установлено, что он не только останавливает кровотечение, но и ускоряет заживление ран. В связи с тем что препарат растворялся в воде, его активно вводили внутривенно.

Отечественный препарат декстрана – Полиглюкин – в конце войны создали под руководством Андрея Аркадьевича Багдасарова (1897–1961) российские ученые в Центральном институте гематологии и переливания крови. Изобретению ценнейшего препарата тромбин мы обязаны физиобиологу Борису Александровичу Кудряшову (1904–1993). Буквально за несколько секунд кровь превращалась в сгусток-тромб. Кровезамещающая жидкость Петра Лазаревича Сельцовского (1898–1961) – «жидкость Сельцовского» – показала свою эффективность в 1942 г. Кроме того, П.Л. Сельцовский изобрел собственный рецепт консервирования и хранения крови, создал изотермический ящик и ампулы для хранения и транспортировки крови.

В действующей армии создается служба крови, у истоков которой стоял Владимир Николаевич Шамов (1882–1962). Первая в мире передвижная станция переливания крови организована военным врачом Анатолием Ефимовичем Киселевым (1913–1980), впоследствии директором Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови (с 1961 г.).

Донорское движение в годы войны приобрело особый размах. Его патронировал Союз Обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, которым в годы войны руководил первый заместитель Наркома здравоохранения СССР, выдающийся отечественный хирург Сергей Александрович Колесников. За годы войны более 5,5 млн доноров сдали свыше 1,7 млн л крови, в лечебных учреждениях Красной армии было произведено около 7 млн гемотрансфузий [14]. В 1944 г. введен нагрудный знак «Почетный донор СССР» [15], которым стали награждать граждан, многократно сдавших кровь. Только за годы войны этим знаком награждены 15 тыс. человек.

В начале войны в стране насчитывалось 213 научно-исследовательских институтов, 70 научно-исследовательских лабораторий и 72 медицинских института. Всего в них работали 25 тыс. сотрудников, 2,5 тыс. из которых – профессора и доктора наук. Закономерным итогом деятельности советских ученых стало создание 30 июня 1944 г. Академии медицинских наук СССР [16], в состав которой вошли 60 человек. С конца 1945 г. при Президиуме Академии медицинских наук под председательством Николая Александровича Семашко (1874–1949) работала комиссия по ликвидации санитарных последствий войны. По сути, был подведен итог деятельности советских медиков, а уникальный опыт отечественной медицины по возвращению в строй раненых и больных воинов приобрел мировое значение, в частности его использовали в Афганской войне 1979–1989 гг. [17].

Охрана материнства и детства

Одним из приоритетных направлений деятельности гражданского здравоохранения стала охрана здоровья детей, подростков, матерей. В первоочередном порядке производилась эвакуация детей из детских домов, яслей, домов ребенка, детских садов, школьных интернатов. Специальными поездами их отправляли на Урал, в Среднее Поволжье и Западную Сибирь. Сопровождение медицинского персонала, воспитателей и педагогов было обязательным. По пути движения для грудных детей были организованы молочные кухни [18]. К 1942 г. в 1808 пунктах эвакуации содержались более 204 тыс. детей. По инициативе Наркомздрава был решен вопрос о ежемесячной выдаче 12 л молока детям в возрасте до года, облуживании молочной кухни больных детей до 3 лет, первоочередном отоваривании детских продовольственных карточек. За первые два года войны число молочных кухонь было увеличено на 27%.

Большое внимание уделялось разработке рецептур смесей для вскармливания грудничков и детей раннего возраста. Ленинградский педиатрический медицинский институт взял на себя разработку режима питания детей, введения новых блюд из различных заменителей и веществ, ранее не применявшихся для детского питания (из сои, восстановленного растительного масла из олифы, дрожжевой суп и др.). В июле 1942 г. Юлия Ароновна Менделева (1883–1959) и Александр Федорович Тур (1894–1974) возглавили Совет детского питания. Рекомендации внедрялись в клиниках самого института. Несмотря на голод и многочисленные обстрелы, не погиб ни один сотрудник и ни один пациент, кроме тех детей, которые умерли от несовместимых с жизнью заболеваний. Для нужд института и больных детей было организовано подсобное хозяйство, где, сменяя друг друга, работали и преподаватели, и студенты. За 1941–1943 гг. это хозяйство дало 918 т овощей. В 1942 г. была даже организована молочная ферма, которая до конца года дала 812 л молока, а уже в 1943 г. – 12 тыс. л.

Важным направлением деятельности Наркомздрава стала охрана материнства. Занятость женщин на тяжелых работах, неполноценное питание и хронический стресс способствовали росту недоношенности и мертворожденности. В начале войны число преждевременных родов и материнская смертность по сравнению с довоенным временем увеличились в 2 раза. В каждом сельском районе начали открывать женские и детские консультации. В роддомах были созданы палаты для недоношенных детей.

Женщинам, родившим и воспитавшим 10 детей и более, стали присваивать почетное звание «Мать-героиня» [19], были учреждены орден «Материнская слава» и медаль «Медаль материнства». В августе 1944 г. руководство страны приняло решение об увеличении государственной помощи беременным женщинам, многодетным и одиноким матерям, усилении охраны материнства и детства. С 1944 г. количество женских консультаций и отделений для новорожденных в роддомах увеличилось. Рождаемость повысилась, а детская и материнская смертность существенно снизились.

Награды медикам

Более 116 тыс. военных медиков и 30 тыс. гражданских медиков в годы войны были награждены орденами и медалями (табл. 7).

Высшей степени отличия – звания Героя Советского Союза – удостоены 47 человек, в числе которых 17 женщин. Звание Героя Социалистического Труда присвоено нескольким военным медикам и крупным ученым, среди которых начальник Главного военно-санитарного управления Ефим Иванович Смирнов, главный хирург Красной армии Николай Нилович Бурденко, главный хирург Военно-морского флота Юстин Юлианович Джанелидзе, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Леон Абгарович Орбели.

Таблица 7. Награждение медиков за подвиги, совершенные в годы ВОВ [3]
Table 7. Awarding medical officers for feats accomplished during the Great Patriotic War [3]

Знак отличия	Число награжденных медиков
Герой Советского Союза	44
Орден Ленина	285
Орден Красного Знамени	Более 3550
Орден Отечественной войны I и II степени	Около 15 тыс.
Орден Славы	Около 10 тыс.
Полные кавалеры солдатского ордена Славы	18 (4 – женщины)
Орден Красной Звезды	Более 87 тыс.
Всего	Более 116 тыс.

Заключение

Заслуга медиков действительно невероятно велика – благодаря их усилиям за годы ВОВ в строй вернулись около 17 млн раненых и больных красноармейцев. С учетом того, что численность наших войск в январе 1945 г. составила около 6 700 000 человек, очевидно, что победа была одержана в значительной степени солдатами и офицерами, возвращенными в строй медицинской службой. Как писал маршал СССР К.К. Рокоссовский, «...Армии и отдельные соединения пополнялись в основном солдатами и офицерами, вернувшимися после излечения из фронтовых, армейских госпиталей и из медсанбатов. Поистине наши медики были тружениками-героями. Они делали все, чтобы скорее поставить раненых на ноги, дать им возможность снова вернуться в строй. Нижайший поклон им за их заботу и доброту» [20].

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

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

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

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

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

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

Список сокращений
ВОВ – Великая Отечественная война

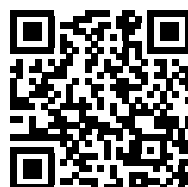
ИЗ – инфекционное заболевание

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Погодин Ю.И., Кульбачинский В.В., Медведев В.Р., Тарасевич Ю.В. Советское здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015;5(1):8-15 [Pogodin YuI, Kulbachinsky VV, Medvedev VR, Tarasevich YuV. Soviet healthcare and military medicine in the Great Patriotic War. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2015;5(1):8-15 (in Russian)].

2. Гриф секретности снят. Потери Вооруженных Сил СССР в войнах, боевых действиях и военных конфликтах: статистическое исследование. Под ред. Г.Ф. Кривошеева. М.: Воениздат, 1993 [Grif sekretnosti sniat. Poteri Vooruzhennykh Sil SSSR v voynakh, boevykh deistviyakh i vooruzhennykh konfliktakh: statisticheskoe issledovanie. Pod red. GF Krivosheeva. Moscow: Voenizdat, 1993 (in Russian)].
3. Гладких П.Ф. Медицинская служба Красной Армии в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015;(4):5-20 [Gladkikh PF. Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2015;(4):5-20 (in Russian)]. DOI:10.25016/2541-7487-2015-0-4-5-20
4. Кнопов М.М., Сахно И.И. Здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. *Медицинская катастрофа*. 2020;1:5-14 [Knopov MM, Sakhno II. Zdravookhranenie i voennaya meditsina v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945 gg. *Meditsina katastrof*. 2020;1:5-14 (in Russian)]. DOI:10.33266/2070-1004-2020-1-5-14
5. Грибовская Г.А. Героический и самоотверженный труд медицинских сестер в Великой Отечественной войне. *Медицинская сестра*. 2021;3:45-7 [Gribovskaya GA. Geroicheskii i samootverzhennyi trud meditsinskikh sester v Velikoi Otechestvennoi voine. *Meditsinskaya sestra*. 2021;3:45-7 (in Russian)].
6. Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Вклад медицинской службы в восполнение боевых потерь в личном составе в годы ВОВ (к 70-летию Великой Победы). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(4):82-4 [Knopov MSh, Taranukha VK. The role of medical service for combat losses replenishment in personnel during the Great Patriotic War (the 70th anniversary of the Great Victory). *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;(4):82-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia2015482-84
7. Мearago Ш.Л., Цымбал А.Н. Медицинская эвакуация – исторический ракурс. *Тенденции развития науки и образования*. 2021;75(5):131-5 [Mearago ShL, Tsybmal AN. Meditsinskaya evakuatsiya – istoricheskii rakurs. *Tendentsii razvitiia nauki i obrazovaniia*. 2021;75(5):131-5 (in Russian)]. DOI:10.18411/lj-07-2021-194
8. Ишутин О.С. 80 лет знаменательному событию периода Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. *Военная медицина*. 2021;2:149-54 [Ishutin OS. 80 let znamenatel'nomu sobytiyu perioda Velikoi Otechestvennoi voiny 1941–1945 gg. *Voennaya meditsina*. 2021;2:149-54 (in Russian)].
9. Великая Отечественная война. Юбилейный статистический сборник «Цифры Победы». М.: Росстат, 2025 [Velikaia Otechestvennaia voina. Iubileinyi statisticheskii sbornik «Tsifry Pobedy». Moscow: Rosstat, 2025 (in Russian)].
10. Кнопов М.Ш., Клясов А.В. Главные терапевты фронтов и флотов в годы Великой Отечественной войны. *Терапевтический архив*. 2005;5:5-12 [Knopov MSh, Kliasov AV. Glavnye terapevty frontov i flotov v gody Velikoi Otechestvennoi voiny. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2005;5:5-12 (in Russian)].
11. Камельских Д.В., Серебряный Р.С. Производство медицинских инструментов в первый период Великой Отечественной войны. *Медицина и организация здравоохранения*. 2023;8(2):97-106 [Kamelskikh DV, Serebryany RS. Manufacturing of medical instruments in the first period of the Great Patriotic War. *Medicine and healthcare organization*. 2023;8(2):97-106 (in Russian)]. DOI:10.56871/MHCO.2023.95.93.010
12. Зуева Д.В., Кистенева О.А. Научные открытия в области медицины в годы Великой Отечественной войны. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(S2):63-4 [Zueva DV, Kisteneva OA. Nauchnye otkrytiia v oblasti meditsiny v gody Velikoi Otechestvennoi voiny. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2018;7(S2):63-4 (in Russian)].
13. О проведении предохранительных прививок личному составу Красной Армии. Приказ НКО №169 от 14 февраля 1943 г. Подписан заместителем народного комиссара обороны генералом-полковником интендантской службы А.В. Хрулевым. Режим доступа: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/207238>. Ссылка активна на 09.04.2025 [O provedenii predokhranitel'nykh privivok lichnomu sostavu Krasnoi Armii. Prikaz NKO №169 ot 14 fevralia 1943 g. Podpisan zamestitelem narodnogo komissara oborony generalom-polkovnikom intendantskoi sluzhby A.V. Khrulevym. Available at: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/207238>. Accessed: 09.04.2025 (in Russian)].
14. Кнопов М.Ш., Бокарев И.Н. Переливание крови на фронтах Великой Отечественной войны. *Клиническая медицина*. 2021;99(9-10):558-61 [Knopov MSh, Bokarev IN. Blood transfusion on the fronts of the Great Patriotic War. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(9-10):558-61 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-558-561
15. Об утверждении нагрудного знака «Почетный донор СССР». Указ Президиума Верховного Совета СССР от 24 июня 1944 г. Режим доступа: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/207336-ukaz-prezidiuma-verhovnogo-soveta-sssr-ob-utverzhenii-nagrudnogo-znaka-locale-nil-pochetnyy-donor-sssr-locale-nil-24-iyunya-1944-g>. Ссылка активна на 09.04.2025 [Ob utverzhenii nagrudnogo znaka «Pochetnyi donor SSSR». Ukaz Prezidiuma Verkhovnogo Soveta SSSR ot 24 iyunia 1944 g. Available at: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/207336-ukaz-prezidiuma-verhovnogo-soveta-sssr-ob-utverzhenii-nagrudnogo-znaka-locale-nil-pochetnyy-donor-sssr-locale-nil-24-iyunya-1944-g>. Accessed: 09.04.2025 (in Russian)].
16. Глянец С.П., Сточик А.А. Как создавался «высший орган медицинской мысли страны» – Академия медицинских наук СССР. *Вестник Российской академии наук*. 2020;90(8):768-77 [Gliantsev SP, Stochik AA. Kak sozdavalsia «vysshii organ meditsinskoi mysli strany» – Akademiia meditsinskikh nauk SSSR. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2020;90(8):768-77 (in Russian)].
17. Иммель М.С., Брагиров Г.Б. Применение советской военной медицинской опыты Великой Отечественной войны в Афганской войне 1979–1989 гг. *Альманах молодой науки*. 2021;1(40):17-8 [Immel' MS, Bragirov GB. Primenenie sovetkoi voennoi meditsinoi opyta Velikoi Otechestvennoi voiny v Afganskoi voine 1979–1989 gg. *Al'manakh molodoi nauki*. 2021;1(40):17-8 (in Russian)].
18. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Охрана здоровья детей в годы Великой Отечественной войны. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(1):12-9 [Albitskiy VYu, Baranov AA, Sher SA. Children's Healthcare During World War II. *Current Pediatrics*. 2020;19(1):12-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v19i1.2080
19. Об увеличении государственной помощи беременным женщинам, многодетным и одиноким матерям, усилении охраны материнства и детства, об установлении высшей степени отличия – звания «Мать-героиня» и учреждении ордена «Материнская слава» и медали «Медаль материнства». Указ Президиума Верховного Совета СССР от 8 июля 1944 г. Режим доступа: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/131179-ob-uvlichenii-gosudarstvennoy-pomoschi-beremennym-zhenschinam-mnogodetnym-i-odinokim-materiam-usilenii-okhrany-materinstva-i-detstva-ob-ustanovlenii-vysshei-stepeni-otlichii-a-zvaniia-Mat'-geroinia-i-uchrezhdenii-ordena-Materinskaya-slava-i-medali-Medal'-materinstva>. Ссылка активна на 09.04.2025 [Ob uvlichenii gosudarstvennoi pomoshchi beremennym zhenschinam, mnogodetnym i odinokim materiam, usilenii okhrany materinstva i detstva, ob ustanovlenii vysshei stepeni otlichii – zvaniia «Mat'-geroinia» i uchrezhdenii ordena «Materinskaya slava» i medali «Medal' materinstva». Ukaz Prezidiuma Verkhovnogo Soveta SSSR ot 8 iuliia 1944 g. Available at: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/131179-ob-uvlichenii-gosudarstvennoy-pomoschi-beremennym-zhenschinam-mnogodetnym-i-odinokim-materiam-usilenii-okhrany-materinstva-i-detstva-ob-ustanovlenii-pochetnogo-zvaniya-mat-geroinya-i-uchrezhdenii-ordena-materinskaya-slava-i-medali-medal-materinstva>. Accessed: 09.04.2025 (in Russian)].
20. Рокоссовский К.К. Солдатский долг. М.: Воениздат, 1988 [Rokossovskii KK. Soldatskii dolg. Moscow: Voenizdat, 1988 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2025



OMNIDOCTOR.RU